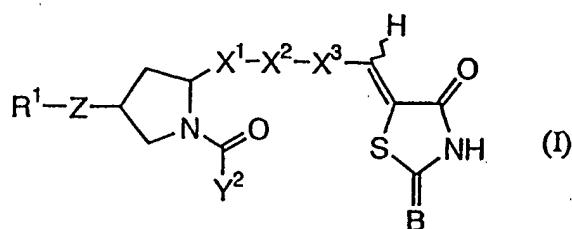




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 417/12, 417/14, 413/12, 455/06, A61K 31/425, 31/42, 31/44, 31/435, 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/33797</p> <p>(43) 国際公開日 1998年8月6日(06.08.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00307</p> <p>(22) 国際出願日 1998年1月27日(27.01.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/17962 1997年1月31日(31.01.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 瀬野 薫(SENO, Kaoru)(JP/JP] 〒663 兵庫県西宮市樋ノ口町1-10-19 Hyogo, (JP) 大谷光昭(OHTANI, Mitsuaki)(JP/JP] 〒630 奈良県奈良市高畑町1342 Nara, (JP) 渡邊文彦(WATANABE, Fumihiko)(JP/JP] 〒639-02 奈良県北葛城郡上牧町友が丘2-5-22 Nara, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃(YAMAUCHI, Hideaki) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: PYRROLIDINE DERIVATIVES HAVING PHOSPHOLIPASE A2 INHIBITORY ACTIVITY</p> <p>(54)発明の名称 ホスホリパーゼA2阻害活性を有するピロリジン誘導体</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I), their pharmaceutically acceptable salts, or hydrates thereof, and medicinal compositions containing the same as the active ingredient. In said formula, wherein, for example, R¹ represents optionally substituted aralkyl; Z represents optionally alkylated nitrogen; X¹ represents -CH₂NHCO-; X² represents phenylene; X³ represents a single bond; Y² represents optionally substituted aryl; and B represents oxygen.</p>		

一般式 (I) :



(式中、例えば、 R^1 は置換されていてもよいアラルキル、 Z はアルキルで置換されていてもよい窒素原子、 X^1 は $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、 X^2 はフェニレン、 X^3 は単結合、 Y^2 は置換されていてもよいアリール、 B は酸素原子を示す) で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩、またはその水和物、およびそれらを有効成分として含有する医薬組成物。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガナ	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BE	ベルギー	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリニ	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
BY	ベラルーシ	IE	アイアランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CG	コンゴ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CH	スイス	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボワール	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KR	韓国	PT	ポルトガル		
CN	中国	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	KZ	韓国	RU	ロシア		
CY	キプロス	KG	キルギス	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LA	ラオス	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SI	スロベニア		
EE	エストニア	LS	レソト	SK	スロヴァキア		
ES	スペイン			SL	シエラ・レオネ		

明細書

ホスホリパーゼA₂阻害活性を有するピロリジン誘導体

技術分野

本発明は、細胞内ホスホリパーゼA₂阻害活性を有する新規なピロリジン誘導体およびそれを有効成分として含有する細胞内ホスホリパーゼA₂阻害剤に関する。

背景技術

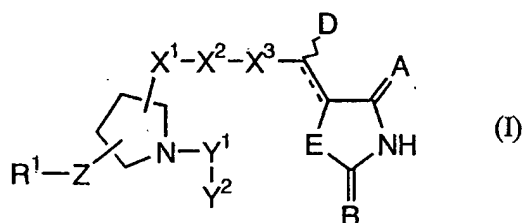
ホスホリパーゼA₂ (PLA₂) はリン脂質のsn-2位エステル結合を特異的に加水分解するタンパク質であるが、これには明確に区別できる細胞内PLA₂ (cPLA₂) と分泌型PLA₂ (sPLA₂) とがある。cPLA₂ は、2位にアラキドン酸が結合しているリン脂質を選択的に加水分解することが知られている。従って、cPLA₂ の作用を阻害すれば、リン脂質からのアラキドン酸の遊離を抑制することができる。このアラキドン酸は炎症の発現に関与する生体内物質であるプロスタグランジンおよびロイコトリエンの前駆物質であり、これらの炎症誘発物質は、アラキドン酸カスケードと呼ばれる一連の過程において産生される。従って、アラキドン酸の遊離を阻害すれば、これら炎症に関与する物質の作用を抑制することができ、ひいては炎症性疾患の予防または治療が可能であると考えられる。そのような疾患の例として、関節リウマチ、喘息、炎症性大腸炎、虚血再還流における障害、アレルギー性鼻炎、乾癬等を挙げることができる。チアゾリジンジオンおよびピロリジンを分子内に有する化合物に関連する出願としては、WO 97/41120、WO 97/41121、EP-780389-A1、特開平7-138258、EP-528734-A1が挙げられるが、これらに細胞内ホスホリパーゼA₂阻害剤に関する記載はない。さらに、細胞内ホ

スホリパーゼ A₂ 阻害剤に関連する出願としては WO 97 / 0 5 1 3 5 が挙げられるが、本発明化合物の具体的な記載はない。

発明の開示

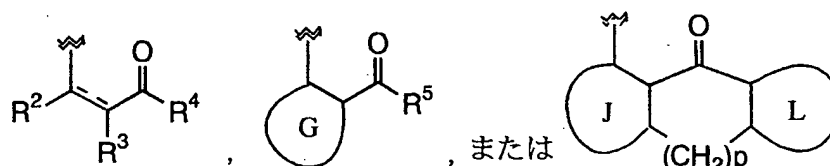
本発明者らは特異的な c P L A₂ 阻害剤を開発することを目的として鋭意研究の結果、ある種の新規なピロリジン誘導体が強い c P L A₂ 阻害作用を有することを見出した。

すなわち本発明は、I) 一般式 (I) :



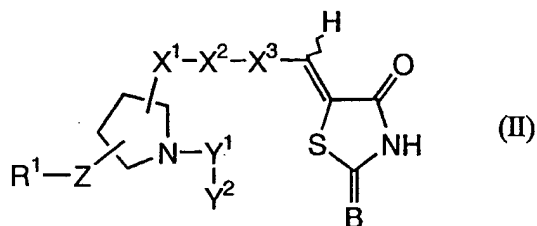
[式中、R¹は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいアリール、非芳香族炭化水素環もしくは非芳香族複素環と縮合しているアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリールカルボニル、または置換されていてもよいヘテロアリール；Zは-S-、-SO-、-O-、-OCH₂-、-CONH-、-CONHCH₂-、-N(R¹⁶)- (式中、R¹⁶は水素原子、アルキル、またはアラルキル)、または単結合；X¹は-(CH₂)_q-CO- (式中、qは0～3の整数)、-(CH₂)_r-CO-N(R¹⁷)- (式中、R¹⁷は水素原子または低級アルキル、rは0～3の整数)、-CH₂NHSO₂-, -(CH₂)_s-N(R¹⁸)-CO- (式中、R¹⁸は水素原子または低級アルキル、sは0～3の整数)、-CH₂NHCOCH₂O-, -CH₂N(R¹⁹)COCH=CH- (式中、R¹⁹は水素原子または低級アルキル)、-CH₂NHCS-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂-N(R²⁰)-CH₂- (式中、R²⁰は水素原子、低級アルキル、またはアシル)、アルキレン、アルケニレン、または単結合；X³はアルキレン、アルケニレン、または単結合；X²は

置換されていてもよいアリーレン、置換されていてもよいヘテロアリーレン、複素環ジイル、 $-C \equiv C-$ 、または単結合；A、B、およびEは、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子；Dは水素原子またはヒドロキシ低級アルキル； Y^1 は $-(CH_2)_mCO-$ 、 $-(CH_2)_mCONH-$ 、 $-(CH_2)_mCSNH-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-$ 、 $-(CH_2)_mCOO-$ 、 $-(CH_2)_nNHCO-$ 、 $-(CH_2)_nNHHSO_2-$ 、または単結合；mは0～3の整数；nは1～3の整数； Y^2 は式：



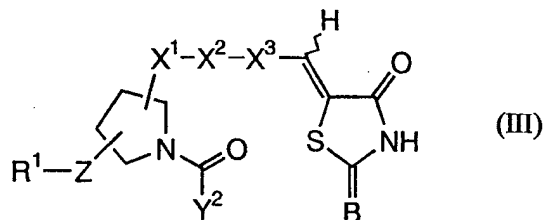
(R^2 および R^3 は、ともに水素原子、または一方が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、もしくは置換されていてもよいシクロアルキル、他方が水素原子もしくは低級アルキル； R^4 、 R^5 、G環、J環、およびL環はそれぞれ独立して置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、またはシクロアルケニル；破線(---)は結合の存在または不存在を示し；pは0～2の整数を示す)で表わされる基を示し、破線(---)は結合の存在または不存在を示し；波線(～)はDがEに対してシスまたはトランスの関係にあることを示す]で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物(ただし、Dに隣接する炭素原子と環の炭素原子との結合が一重結合の時は、 X^1 はアリーレン、 X^2 および X^3 は単結合であり、 X^1 が $-CH_2O-$ の時は、 Y^1 は単結合ではない。)に関する。

さらに詳しくは、II)一般式(II)：



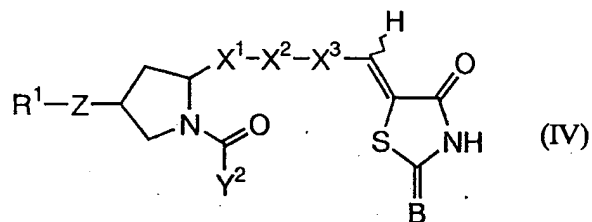
(式中、 R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、および B は前記と同意義、波線は水素原子が硫黄原子に対してシスまたはトランスの関係にあることを示す)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物(ただし、 X^1 が $-CH_2O-$ の時は、 Y^1 は単結合ではない。)。

III) 一般式 (III) :



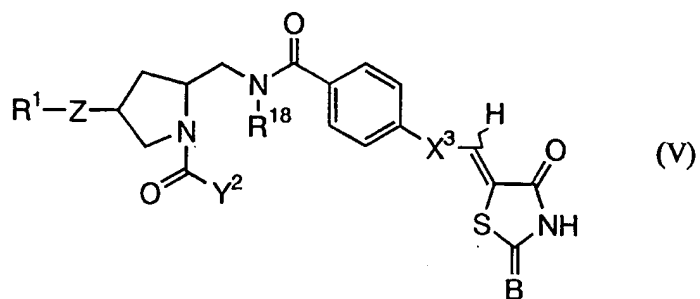
(式中、 R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

IV) 一般式 (IV) :



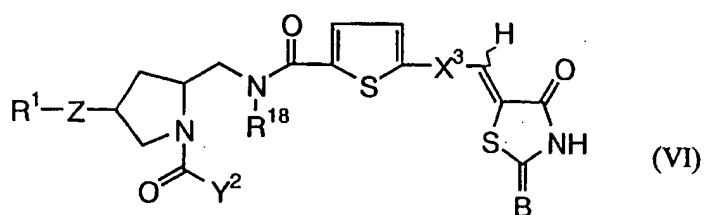
(式中、 R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

V) 一般式 (V) :



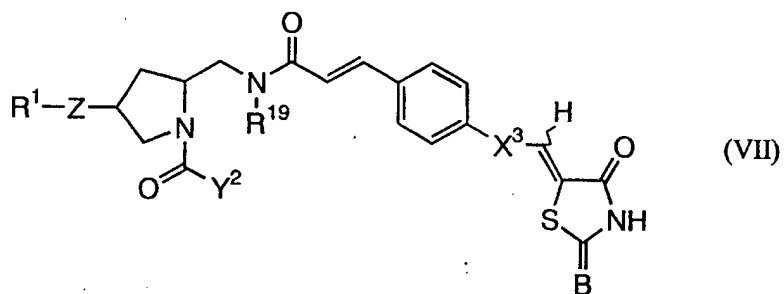
(式中、 R^1 、 Z 、 R^{18} 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

V I) 一般式 (V I) :



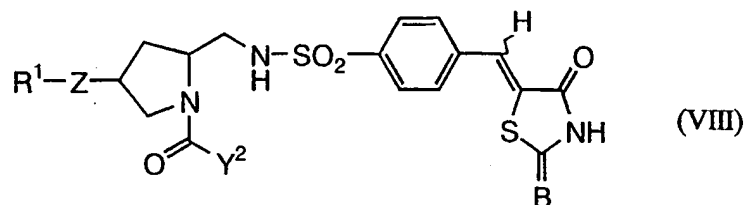
(式中、 R^1 、 Z 、 R^{18} 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

V I I) 一般式 (V I I) :



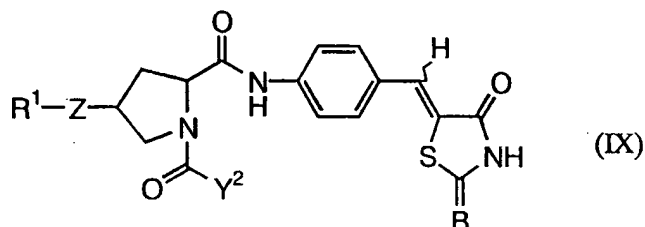
(式中、 R^1 、 Z 、 R^{19} 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

V I I I) 一般式 (V I I I) :



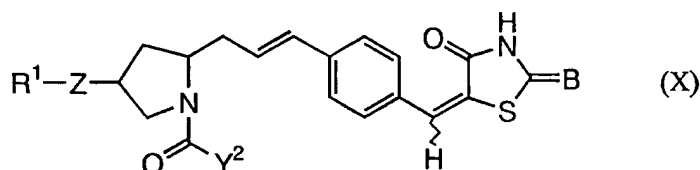
(式中、 R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

IX) 一般式 (IX) :



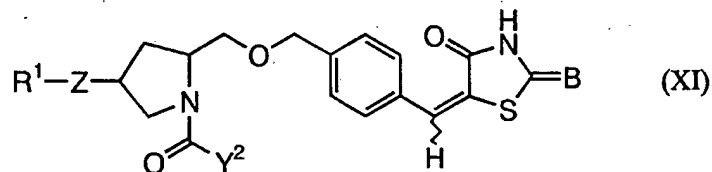
(式中、 R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

X) 一般式 (X) :



(式中、 R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

XI) 一般式 (XI) :



(式中、 R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

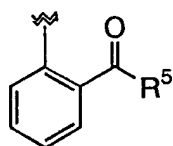
XII) Z が $-N(R^{16})-$ であるI)~III)のいずれかに記載の化合物、

もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

X I I I) R^{18} が水素原子、 X^3 が単結合であるV) ~ V I I) のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

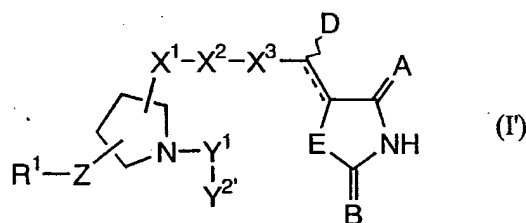
X I V) R^1 が置換されていてもよいアリール、非芳香族炭化水素環もしくは非芳香族ヘテロ環と縮合しているアリール、置換されていてもよいアラルキルであるI) ~ X I I I) のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

X V) Y^2 が式：



(式中、 R^5 は置換されていてもよいアリールである)であるI) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

X V I) 一般式 (I') :



(式中、 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、A、B、波線、および破線は前記と同意義、Zは $-N(R^{16})-$ 、 $Y^{2'}$ は置換されていてもよいアリール)である化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

X V I I) I) ~ X V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

X V I I I) I) ~ X V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するホスホリパーゼA₂阻害剤。

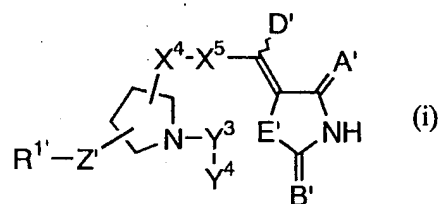
XXI) I) ~ XVI) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するアラキドン酸産生阻害剤。

XX) I) ~ XVI) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するプロスタグランジン E_2 産生阻害剤。

XXI) I) ~ XVI) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するロイコトリエン C_4 産生阻害剤、に関する。

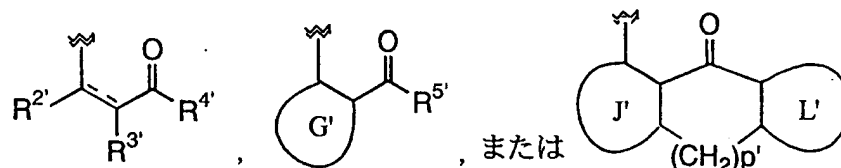
本発明化合物はすべて優れたホスホリパーゼ A_2 阻害作用およびそれに伴うプロスタグランジン E_2 をはじめとしたアラキドン酸カスケード産物の産生阻害作用を有するが、以下に示す化合物が特に好ましい。

i) 一般式 (i) :



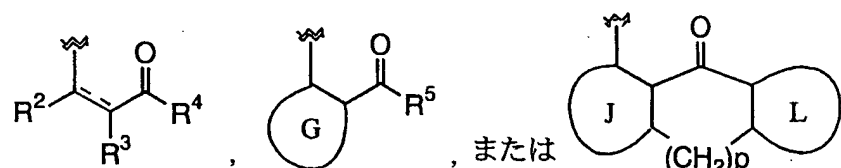
[式中、 $R^{1'}$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアラルキルを示し、 Z' は $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHCH_2-$ 、または単結合を示し、 X^4 は $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CH_2NHSO_2-$ 、 $-CH_2NHCO-$ 、 $-CH_2NHCS-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、アルキレン、アルケニレン、または単結合を示し、 X^5 は置換されていてもよいアリーレン、置換されていてもよいインドールジイル、または単結合を示し、 A' 、 B' 、および E' は、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子を示し、 D' は水素原子またはヒドロキシ低級アルキルを示し、 Y^3 は $-(CH_2)_m \cdot CO-$ 、 $-(CH_2)_m \cdot CONH-$ 、 $-(CH_2)_m \cdot CSNH-$ 、 $-(CH_2)_m \cdot SO_2-$ 、 $-(CH_2)_m \cdot COO-$ 、 $-(CH_2)_n \cdot NHCO-$ 、 $-(CH_2)_n \cdot NHSO_2-$ 、または単結合、 m' は 0 ~ 3 の整数、 n' は 1 ~ 3 の整数を示し、 Y^4

は式：

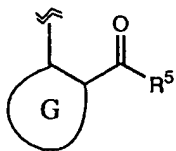


(R^{2'} および R^{3'} は、ともに水素原子を示すか、または一方が置換されていて
もよいアリール、置換されていてよいヘテロアリール、もしくは置換されてい
てもよいシクロアルキル、他方が水素原子もしくは低級アルキルを示し、R^{4'}、
R^{5'}、G' 環、J' 環、または L' 環はそれぞれ独立して置換されていてよい
アリール、置換されていてよいヘテロアリール、置換されていてよいシクロ
アルキル、またはシクロアルケニルを示し、破線 (---) は結合の存在または不存
在を示し、p' は 0 ~ 2 の整数を示す) で表わされる基を示し、波線 (〜) は D'
が E' に対してシスまたはトランスの関係にあることを示す] で表わされる化合
物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

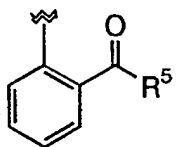
i i) 一般式 (I V) において以下に示す化合物、もしくはその薬理学的に許容
される塩、またはそれらの水和物。R^Aにおいて、R^Aは置換されていてよいア
ルキルおよび置換されていてよいアリール、R^Bは置換されていてよいア
ルキル、R^Cは置換されていてよいアリール、Zにおいて、R^Dは-O-、-
OCH₂-、-NH-、-N(R¹⁶)- (R¹⁶は水素原子、アルキル、またはベン
ジル)、-S-、または単結合、R^Eは-O-または-N(R¹⁶)- (R¹⁶は
アルキルまたはベンジル)、R^Fは-O-または-N(R¹⁶)- (R¹⁶はアルキ
ル)、Y²において、R^Gは式：



(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、G 環、J 環、L 環、p、および破線は前記と同
意義) で表わされる基、R^Hは式：



(式中、 R^5 およびGは前基と同意義)で表わされる基、 R^1 は式：



(式中、 R^5 は前基と同意義)で表わされる基、 X^1 において、 R^J は $-\text{CH}_2\text{N}$ (R^{18}) $\text{CO}-$ (式中 R^{18} は水素原子または低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{N}$ (R^{18}) $\text{COCH}=\text{CH}-$ (式中 R^{18} は水素原子または低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 X^2 において、 R^K は1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイル、 R^L は1, 4-フェニレン、 X^3 において、 R^M は単結合またはエテニレニル、 R^N は単結合、Bは酸素原子または硫黄原子、波線は前記と同意義とした時、以下の組み合わせにより示される化合物。
 $(R^1, Z, Y^2, X^1, X^2, X^3) = (R^A, R^D, R^G, R^J, R^K, R^M)$ 、 $(R^A, R^D, R^G, R^J, R^K, R^N)$ 、 $(R^A, R^D, R^G, R^J, R^L, R^M)$ 、 $(R^A, R^D, R^G, R^J, R^L, R^N)$ 、 $(R^A, R^D, R^H, R^J, R^K, R^M)$ 、 $(R^A, R^D, R^H, R^J, R^K, R^N)$ 、 $(R^A, R^D, R^H, R^J, R^L, R^M)$ 、 $(R^A, R^D, R^H, R^J, R^L, R^N)$ 、 $(R^A, R^D, R^I, R^J, R^K, R^M)$ 、 $(R^A, R^D, R^I, R^J, R^K, R^N)$ 、 $(R^A, R^D, R^I, R^J, R^L, R^M)$ 、 $(R^A, R^D, R^I, R^J, R^L, R^N)$ 、 $(R^A, R^E, R^G, R^J, R^K, R^M)$ 、 $(R^A, R^E, R^G, R^J, R^K, R^N)$ 、 $(R^A, R^E, R^G, R^J, R^L, R^M)$ 、 $(R^A, R^E, R^G, R^J, R^L, R^N)$ 、 $(R^A, R^E, R^H, R^J, R^K, R^M)$ 、 $(R^A, R^E, R^H, R^J, R^K, R^N)$ 、 $(R^A, R^E, R^H, R^J, R^L, R^M)$ 、 $(R^A, R^E, R^H, R^J, R^L, R^N)$ 、 $(R^A, R^E, R^I, R^J, R^K, R^M)$ 、 $(R^A, R^E, R^I, R^J, R^K, R^N)$ 、 $(R^A,$

$R^E, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^E, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^F, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^F, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^F, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^F, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^F, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^F, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^D, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^D, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^D, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^D, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^D, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^D, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^E, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^E, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^E, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^E, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^E, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^E, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^F, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^F, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^F, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^F, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^F, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^F, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^D, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^C,$

$R^D, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^D, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^D, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^D, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^D, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^D, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^E, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^E, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^E, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^E, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^E, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^E, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^F, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^F, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^F, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^F, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^F, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^F, R^I, R^J, R^L, R^N).$

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

本明細書中、「低級アルキル」とは、直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキルを意味する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル等が挙げられる。

$R^1, R^2, R^3, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ 、および R^{20} における「低級アルキル」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルが好ましい。特に、メチルが好ましい。

R^{16} における「アルキル」とは、前記「低級アルキル」および「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル低級アルキル」を意味する。例えばメチル、エチル、イソプロピル、

イソブチル、イソペンチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルが挙げられる。好ましくは、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、シクロアルキルメチルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルを意味する。例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。好ましくは、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。特に、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましい。

本明細書中、「シクロアルケニル」とは、環内に不飽和結合を1個以上有していてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニルを意味する。例えばシクロプロベニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。好ましくは、シクロヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「非芳香族複素環」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を意味する。例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、オクタヒドロキノリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられる。

本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素基、または該単環状芳香族炭化水素が2個以上連続して存在する基を意味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、インデニル、2-p-テルフェニル、2-m-テルフェニル、2-o-テルフェニル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-p-テルフェニル、2-m-テルフェニル、2-o-テルフェニルが挙げられる。

本明細書中、「非芳香族炭化水素環と縮合しているアリール」とは、前記「シクロアルキル」と縮合したフェニル、1-ナフチル、および2-ナフチルを意味する。例えば、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、アセナフ

チル等が挙げられる。好ましくは、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ ...
ナフチルが挙げられる。

本明細書中、「非芳香族複素環と縮合しているアリール」とは、前記「非芳香族複素環」と縮合したフェニル、1-ナフチル、および2-ナフチルを意味する。例えば、インドリル、イソインドリル、2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド [3, 2, 1-i j] キノリル、イソクロマニル、クロマニル等が挙げられる。好ましくは、2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド [3, 2, 1-i j] キノリルが挙げられる。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が置換したものを意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル、ナフチルエチル等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、ベンズヒドリル、フェネチル、ナフチルメチルが挙げられる。特に、ベンジル、ベンズヒドリルが好ましい。

本明細書中、「アルキレン」とは、 $C_1 \sim C_5$ アルキルから導かれる基を意味する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンが挙げられる。

本明細書中、「アルケニレン」とは、 $C_2 \sim C_4$ アルケニルから導かれる基を意味する。例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレンが挙げられる。

本明細書中、「アリーレン」とは、前記「アリール」から導かれる基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリーレン」とは、下記「ヘテロアリーレン」から導かれる基を意味する。例えば、チオフェンジイル、フランジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2, 5-チオフェンジイル、2, 5-フランジイル等が挙げられる。

本明細書中、「複素環ジイル」とは、前記「非芳香族複素環」から導かれる基

を意味する。例えば、ピロリジンジイル、ピベリジンジイル、ピペラジンジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 4-ピベリジンジイル等が挙げられる。

本明細書中、「ヒドロキシ低級アルキル」とは、前記「低級アルキル」にヒドロキシが置換したものを意味する。例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリアル」とは、5～6員環でN、OまたはS原子を環内に1個以上含む単環のヘテロ芳香族またはそれらの環がフェニルと縮合した環を意味する。例えば、ピロール、ピロリル、ピリジル、チエニル、フリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル等が挙げられる。好ましくは、ピリジル、チエニル、フリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニル、インドリルが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルオキシを意味する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシが挙げられる。

本明細書中、R¹における「置換されていてもよいアリアル」とは、フェニル C₂～C₄アルケニル（例えば、フェニルエテニル）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、t-ブチル）、シクロアルキル（例えば、シクロペンタニル、シクロヘキセニル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、トリハロ低級アルキル（例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル）、ニトロ、フェニル、ナフチル（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル）、フェナンスリル（例えば、9-フェナンスリル）、ベンゾ-1, 3-ジオキサニル（例えば、4-ベンゾ-1, 3-ジオキサニル、5-ベンゾ-1, 3-ジオキサニル）、ヘテロアリアル（例えば、3-ピリジル、3-チエニル、2-ベンゾチ

エニル)、アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル)、アリールオキシ(例えば、フェニルオキシ)、ヒドロキシ、アミノ、モノあるいはジ置換アミノ(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-メチル-N-ベンジルアミノ)、前記「低級アルキル」で置換されていてもよいピペラジニル(例えば、4-メチルピペラジニル)等で1または2個所以上置換されていてもよい前記「アリール」を意味する。例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-p-テルフェニル、2-m-テルフェニル、2-o-テルフェニル、2-イソプロピルフェニル、2-t-ブチルフェニル、2-イソブチルフェニル、2-シクロペンチルフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、2-(4-ベンゾ-1,3-ジオキサニル)フェニル、2-(5-ベンゾ-1,3-ジオキサニル)フェニル、2-フェノキシフェニル、2-ベンジルフェニル、2-(3-ピリジル)フェニル、3-ジメチルアミノフェニル、3-ジエチルアミノフェニル、3-フェニルアミノフェニル、3-(N-メチル-N-フェニルアミノ)フェニル、2-(1-ナフチル)フェニル、2-(2-ナフチル)フェニル、3-(1-ナフチル)フェニル、3-(2-ナフチル)フェニル、4-(エチニルフェニル)フェニル、2-ブロモ-6-イソプロピルフェニル、2-イソプロピル-6-フェニル-フェニル、2-イソプロピル-6-(1-ナフチル)フェニル、2-ブロモ-6-ニトロフェニル、2-メチルオキシ-6-(1-ナフチル)フェニル、2'-メチル-2-ビフェニル、2'-イソプロピル-2-ビフェニル、2'-メチルオキシ-2-ビフェニル、3'-メチル-2-ビフェニル、3'-トリフルオロメチル-2-ビフェニル、3'-ニトロ-2-ビフェニル、3'-メチルオキシ-2-ビフェニル、3'-エチルオキシ-2-ビフェニル、3'-ヒドロキシ-2-ビフェニル、3-メチルオキシ-2-ビフェニル、6-フェニル-2-ナフチル、1-ブロモ-6-フェニル-2-ナフチル、1,6-ジフェニル-2-ナフチル、4-フェニ

ル-1-ナフチル、2-(4-メチルピペラジニル)フェニル等が挙げられる。

本明細書中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、G環、J環、およびL環における「置換されていてもよいアリール」とは、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、トリハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル）、アシル（例えば、アセチル）、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ（例えば、アシルアミノ、メチルアミノ）等で1または2個所以上置換されていてもよい前記「アリール」を意味する。

本明細書中、 Y^2 における「置換されていてもよいアリール」とは、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、トリハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル）、アシル（例えば、アセチル）、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ（例えば、アシルアミノ、メチルアミノ）等で1または2個所以上置換されていてもよい前記「アリール」を意味する。例えば、フェニル、ビフェニル、2,5-ジクロロフェニル、4-プロモフェニル等が挙げられる。

本明細書中、 R^1 における「置換されていてもよいアラルキル」とは、前記「低級アルキル」が、前記「 R^1 における「置換されていてもよいアリール」」で1または2個所以上置換したものを意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-p-テルフェニルメチル、2-m-テルフェニルメチル、2-o-テルフェニルメチル、ジフェニルメチル、2-イソプロピルフェニル、2-t-ブチルフェニルメチル、2-イソブチルフェニルメチル、2-シクロペンチルフェニルメチル、2-プロモフェニルメチル、3-プロ

モフェニルメチル、2-ヨードフェニルメチル、2-(4-ベンゾ-1,3-ジオキソラニル)フェニルメチル、2-(5-ベンゾ-1,3-ジオキソラニル)フェニルメチル、2-フェノキシフェニルメチル、2-ベンジルフェニルメチル、2-フェネチルメチル、2-(3-チエニル)フェニルメチル、2-(2-ベンゾチエニル)フェニルメチル、2-(3-ピリジル)フェニルメチル、3-ジメチルアミノフェニルメチル、3-ジエチルアミノフェニルメチル、3-フェニルアミノフェニルメチル、3-(N-メチル-N-フェニルアミノ)フェニルメチル、2-(1-ナフチル)フェニルメチル、2-(2-ナフチル)フェニルメチル、3-(1-ナフチル)フェニルメチル、3-(2-ナフチル)フェニルメチル、2-(9-フェナンスリル)フェニルメチル、4-(エテニルフェニル)フェニルメチル、2-ブromo-6-イソプロピルフェニルメチル、2-イソプロピル-6-フェニルフェニルメチル、2-イソプロピル-6-(1-ナフチル)フェニルメチル、2-ブromo-6-ニトロフェニルメチル、2-メチルオキシ-6-(1-ナフチル)フェニルメチル、2'-メチル-2-ビフェニルメチル、2'-イソプロピル-2-ビフェニルメチル、2'-メチルオキシ-2-ビフェニルメチル、3'-メチル-2-ビフェニルメチル、4'-フルオロ-2-ビフェニルメチル、3'-トリフルオロメチル-2-ビフェニルメチル、3'-ニトロ-2-ビフェニルメチル、3'-メチルオキシ-2-ビフェニルメチル、3'-エチルオキシ-2-ビフェニルメチル、3'-ヒドロキシ-2-ビフェニルメチル、3-メチルオキシ-2-ビフェニルメチル、6-フェニル-2-ナフチルメチル、1-ブromo-6-フェニル-2-ナフチルメチル、1,6-ジフェニル-2-ナフチルメチル、4-フェニル-1-ナフチルメチル、1-フェニル-2-ナフチルメチル等が挙げられる。

本明細書中、R¹における「置換されていてもよいヘテロアリール」とは、前記「R¹における「置換されていてもよいアリール」」で示した置換基によって置換されていてもよい前記「ヘテロアリール」を意味する。

本明細書中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、G環、J環、およびL環における「置換されていてもよいヘテロアリール」とは、環上の炭素原子がハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、アルキルオキシカルボニル（例えばメチルオキシカルボニル）等で置換されていてもよい前記「ヘテロアリール」を意味する。ただし、ヘテロ原子が窒素原子である場合は、その窒素原子が、置換されていてもよい低級アルキルまたはアシル等で置換されていてもよい。

本明細書中、「置換されていてもよいアリーレン」とは、前記「 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、G環、J環、およびL環における「置換されていてもよいアリール」」で示した置換基で置換されていてもよい前記「アリーレン」を意味する。例えば、1, 4-フェニレン、2-ヒドロキシ-1, 4-フェニレンが挙げられる。好ましくは、1, 4-フェニレンが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいヘテロアリーレン」とは、前記「 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、G環、J環、およびL環における「置換されていてもよいアリール」」で示した置換基で置換されていてもよい前記「ヘテロアリーレン」を意味する。例えば、2, 5-チオフエンジイル、2, 5-フランジイル、2, 5-ピリジルジイルが挙げられる。好ましくは、2, 5-チオフエンジイルが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアリールカルボニル」における置換されていてもよいアリールは、前記「置換されていてもよいアリール」を意味する。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、および「置換されていてもよいシクロアルケニル」における置換基としては、低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、モノアルキル置換アミノ、ジアルキル置換アミノ等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキルオキシ」とは、前記「置換

されていてもよい低級アルキル」における置換基を有していてもよい前記「低級アルキルオキシ」を意味する。例えば、メチルオキシカルボニルメチルオキシ、メチルオキシカルボニルエチルオキシ、エチルオキシカルボニルメチルオキシ、エチルオキシカルボニルエチルオキシ、ジメチルアミノメチルオキシ、ジメチルアミノエチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アシル」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを意味する。例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、トルオイル等が挙げられる。さらに、「アリールカルボニル」のアリール部分は、低級アルキル、ハロゲン等で置換されていてもよい。

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物は常法に従って合成できるが、例えば、以下に示すように、化合物の型に応じてそれぞれ例示した方法により、好適に製造することができる。ただし、これらは製造例の一例にすぎず、他の方法で製造された本発明化合物も本発明の範囲に包含される。

1) ピロリジン環 4 位に酸素原子を有する化合物 ($Z = -O-$)

A 法：ピロリジン環 2 位にメチレンを有する化合物 (例えば、 $X^1 = -CH_2NHCO-$ 、 $-CH_2NHSO_2-$ 、 $-CH_2NHCS-$ 、 $-CH_2NHCOCH=CH-$ 、 $-CH_2NHCOCH_2O-$)

B 法：ピロリジン環 2 位アミド体 ($X^1 = -CONH-$)

C 法：ピロリジン環 2 位にアミド結合を持たず、エーテル結合を有する化合物 ($X^1 = -CH_2OCH_2-$)

D 法：二重結合上にヒドロキシ低級アルキルを有する化合物 ($D = \text{ヒドロキシ低級アルキル}$)

E 法：ピロリジン環 2 位にアミド結合を持たず、炭素鎖のみを有する化合物 (X

$^1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-, -\text{CH}=\text{CH}-, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-, -\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$

F法：ピロリジン環2位に炭素鎖を介してアミド結合を有する化合物 ($X^1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-, -\text{CH}_2\text{CONH}-, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$)

G法：ピロリジン環2位に、水素原子を持たないアミド又はアミンを有する化合物 ($X^1 = -\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-, -\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-, -\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{20})\text{CH}_2-, -\text{CON}(\text{CH}_3)-$)

H法：ピロリジン環2位にアミド結合を持たず、炭素原子一つを介してチアゾリジン環が結合した化合物 ($X^1 = X^2 = X^3 = \text{単結合}$)

2) ピロリジン環4位に硫黄原子を有する化合物 ($Z = -\text{S}-$)

I法：ピロリジン環2位にメチレンを有する化合物 ($X^1 = -\text{CH}_2\text{NHCO}-, -\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2-, -\text{CH}_2\text{NHCS}-, -\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}-$)

J法：ピロリジン環2位アミド体 ($X^1 = -\text{CONH}-$)

K法：ピロリジン環2位にアミド結合を持たず、炭素鎖のみを有する化合物 ($X^1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-, -\text{CH}=\text{CH}-, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-, -\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$)

L法：ピロリジン環2位に炭素鎖を介してアミド結合を有する化合物 ($X^1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-, -\text{CH}_2\text{CONH}-, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$)

3) ピロリジン環4位に窒素原子を有する化合物 ($Z = -\text{N}(\text{R}^{16})-$)

M法：ピロリジン環2位にメチレンを有する化合物 ($X^1 = -\text{CH}_2\text{NHCO}-, -\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2-, -\text{CH}_2\text{NHCS}-, -\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}-$)

N法：ピロリジン環2位アミド体 ($X^1 = -\text{CONH}-$)

4) ピロリジン環 4 位に炭素原子を有する化合物 ($Z = \text{単結合}$)

○法: ピロリジン環 2 位にメチレンを有する化合物 ($X^1 = -CH_2NHCO-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-CH_2NHCS-$, $-CH_2NHCOCH=CH-$; または $-CH_2NHCOCH_2O-$)

5) プロリン誘導体 ($Z = X$ 単結合および $R^1 = \text{水素}$)

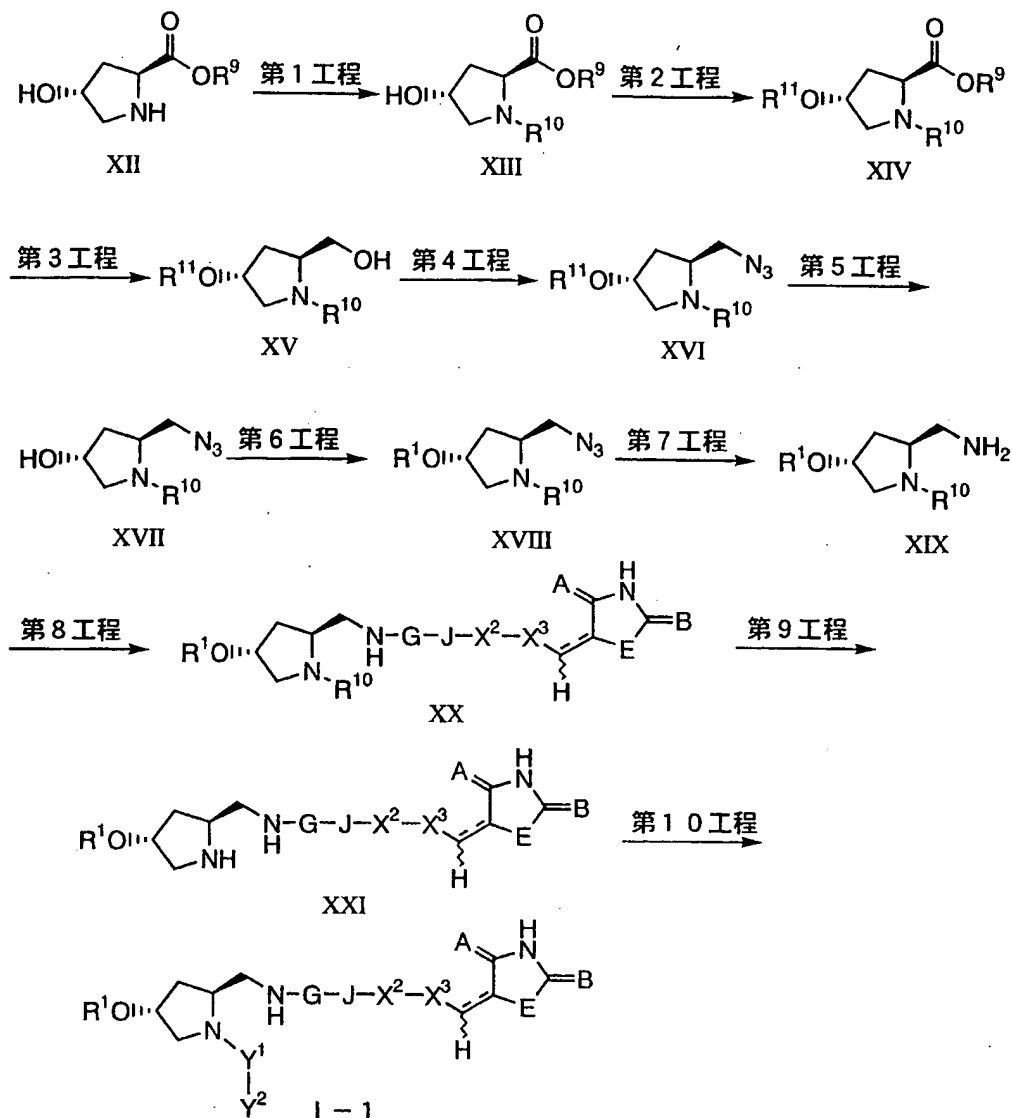
P 法: ピロリジン環 4 位非置換化合物

6) ピロリジン環 2 位、4 位の立体配置が異なっている 4 位に酸素原子または硫黄原子を有する化合物

Q 法: ピロリジン環 4 位に酸素原子または硫黄原子を有する、 $(2\beta, 4\alpha)$ 、 $(2\beta, 4\beta)$ 、 $(2\alpha, 4\beta)$ 、および $(2\alpha, 4\alpha)$ 配置の化合物の合成。
ただし、上記の方法で製造したピロリジン環 4 位に酸素原子を有する化合物は $(2\beta, 4\alpha)$ 配置であり、硫黄原子を有する化合物は、 $(2\beta, 4\alpha)$ または $(2\beta, 4\beta)$ 配置である。

本発明化合物は、上記方法によりまたは同様の反応を行うことにより合成することができる。以下にこれらの方法を詳細に説明する。

<A-1 法>



(式中、A、B、E、 R^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、波線、および破線は前記定義に従い、 R^9 はメチル、エチル、tert-ブチル等の低級アルキルまたはベンジル等のアラルキル、 R^{10} はアミノ基の保護基、 R^{11} は水酸基の保護基、Gは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、または $-\text{SO}_2-$ 、Jは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、または単結合を表わす。)

第1工程 (XII→XIII)

本工程は、ピロリジン環の第2級アミンを保護する工程である (Protective

Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons))。例えば、市販の化合物 (XII) をテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ベンゼン等の溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の存在下、[2-(tert-ブチルオキシカルボニルイミノ)-2-フェニルアセトニトリル、ジ-tert-ブチルジカーボネート[(BOC)₂O]、tert-ブチルオキシカルボニルアジド(BOC-N₃)等のBOC化剤や、4-メチルオキシカルボニルアジド、4-メチルオキシカルボニル-S-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)チオカーボネート等のPMZ化剤、さらには、p-ニトロベンジルクロロホルメート等のPNZ化剤を用いて実施し、カルバメートとして保護する。

第2工程 (XIII→XIV)

本工程は、水酸基を保護する工程である (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons))。保護基には水酸基の保護基として通常用いられる保護基を用いることができる。例えば、ジクロロメタン中、p-トルエンスルホン酸触媒の存在下、3,4-ジヒドロ-2H-ピランを室温にて5~8時間反応させることによりテトラヒドロピラニル保護誘導体が得られる。

第3工程 (XIV→XV)

本工程は、エステルをアルコールに還元する反応を行う工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて還元する。

第4工程 (XV→XVI)

本工程は、水酸基を脱離基に変換した後、アジドに変換する工程である。例えば、水酸基を脱離基に変換する反応としては、脱離基としてO-メシル、O-トシル、O-トリフルオロメタンスルホニル、ハロゲン等を用いる。これらの脱離基導入はメシルクロリド、トシルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等を用いて、常法に従い反応させればよい。

ついで、アジド誘導体への変換反応としては、ジクロロメタン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、アジ化ナトリウム等を用いて常法に従い反応させればよい。

第5工程 (XVI→XVII)

本工程は、水酸基の保護基を脱保護する工程である (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons))。上記の保護基の脱保護に用いる通常の反応により行うことができる。例えば、保護基がテトラヒドロピラニルの場合は、メタノール等の溶媒中、p-トルエンスルホン酸の存在下、あるいは酢酸-テトラヒドロフラン-水中で反応させること等により行うことができる。

第6工程 (XVII→XVIII)

本工程は、エーテル結合形成の工程である。例えば、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、ハロゲン化アルキル (例えば、ヨウ化メチル、ベンジルクロリド) 存在下に水素化ナトリウム等の強塩基を加えて行うことができる。

第7工程 (XVIII→XIX)

本工程は、アジドをアミンへ還元する工程である。例えば、エタノール-水、テトラヒドロフラン-水溶媒中、水酸化ナトリウム等の塩基存在下で、塩化スズを反応させることにより行うことができる。

第8工程 (XIX→XX)

本工程は、アミン誘導体とカルボン酸誘導体、チオカルボン酸誘導体、またはスルホン酸誘導体を、活性エステル法、酸クロリド法、混合酸無水物法等を用いてアミド誘導体、チオアミド誘導体、またはスルホンアミド誘導体を生成させる工程である。本工程は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中で行われる。活性エステル法では、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド、ジメチルアミノピリジン等と、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カル

ボジイミド塩酸塩等を縮合剤として用いることにより行うことができる。酸クロリド法ではチオニルクロリドやオキザリルクロリドを試薬として遊離のカルボン酸を一旦酸クロリドとすることにより行うことができる。混合酸無水物法では、カルボン酸にエチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメート等を反応させ、混合酸無水物とすることにより行うことができる。反応には必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン等の塩基が用いられる。例えば、出発原料に対し、JP 05306224やCan. J. Chem., 1958, 36, 1579. に記載の4-(4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)安息香酸または4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)安息香酸等を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中反応させることにより行うことができる。

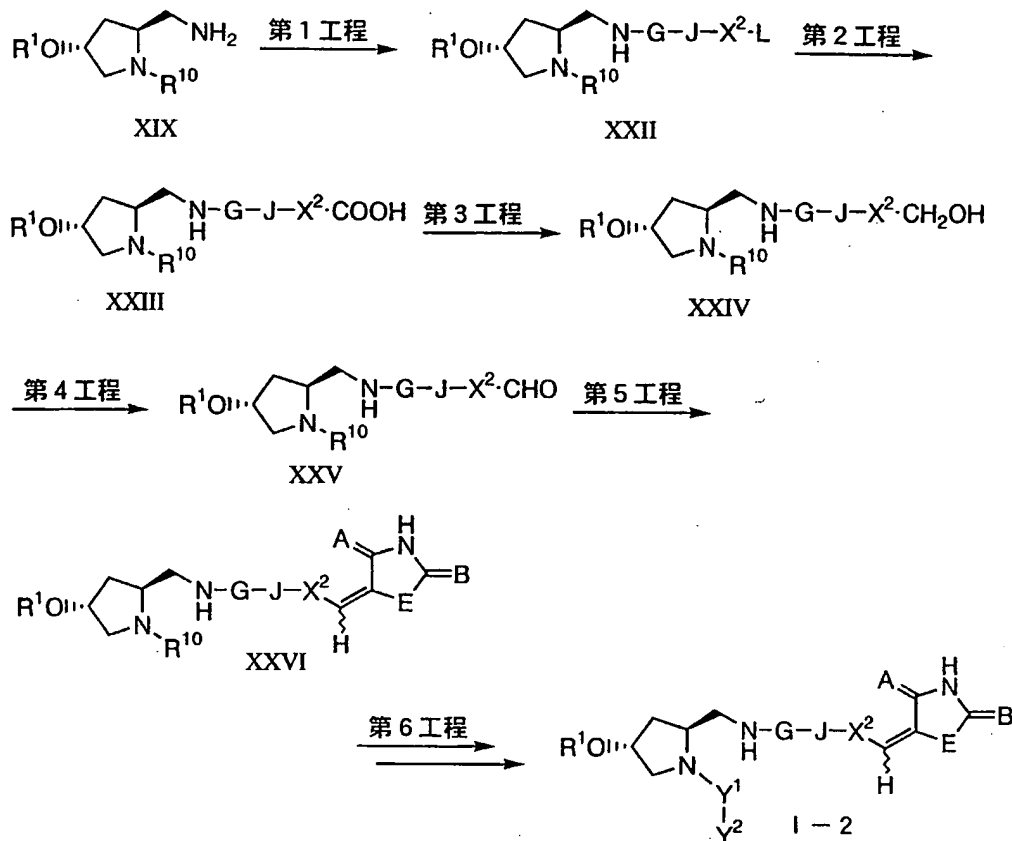
第9工程 (XX→XXI)

本工程は、ピロリジン環のN-位を脱保護する工程である(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons))。上記の保護基の脱保護に用いる通常の反応により行うことができるが、例えば、保護基がtert-ブチルオキシカルボニルの場合は、メタノール、酢酸エチル等の溶媒中、5~20当量の無機酸(例えば塩酸、臭化水素酸等)と2~6時間反応させ、減圧下に溶媒を留去することにより、対応する酸の塩として得ることができる。

第10工程 (XXI→I-1)

本工程は、ピロリジン環のN位におけるアミド、スルホンアミド、ウレア、チオウレアの形成工程である。アミド結合反応は、例えば、必要な場合、塩基としてトリエチルアミンやピリジンの存在下、アシルハライドを反応させることにより行う。また、アシル化剤がカルボン酸の場合は第8工程に記した方法と同様に行うことができる。

<A-2法>



(式中、A、B、E、R¹、X²、Y¹、Y²、R⁹、R¹⁰、G、J、および波線は前記定義に従い、Lは保護されたカルボキシル基を表わす。)

第1工程 (XIX→XXII)

本工程は、アミン誘導体とカルボン酸誘導体、チオカルボン酸誘導体、またはスルホン酸誘導体を、活性エステル法、酸クロリド法、混合酸無水物法等を用いてアミド誘導体、チオアミド誘導体、またはスルホンアミド誘導体を生成させる工程である。A-1法の第8工程と同様の反応により行うことができる。

第2工程 (XXII→XXIII)

本工程は、ピロリジン環の側鎖のカルボキシル基を脱保護する工程である (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons))。通常行われるカルボキシル基の脱保護反応を用いることができる。例えばカルボキシル基をメチルエステルとして保護している場合は、メタノール等

の溶媒中で加水分解することにより行うことができる。

第3工程 (XXIII→XXIV)

本工程は、カルボン酸誘導体をアルコール体へと還元する工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、クロロ炭酸エチル等と反応させ酸無水物とした後、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル体へと変換することができる。

第4工程 (XXIV→XXV)

本工程は、アルコール体をアルデヒド体に酸化する工程である。本工程には、通常アルコールをアルデヒドに酸化する方法として挙げられる、スワン (Swern) 酸化、デスマーチン (Desse-Martin) 酸化等を利用することができる。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、デスマーチン試薬のジメチルスルホキシド溶液等を反応させることにより行うことができる。

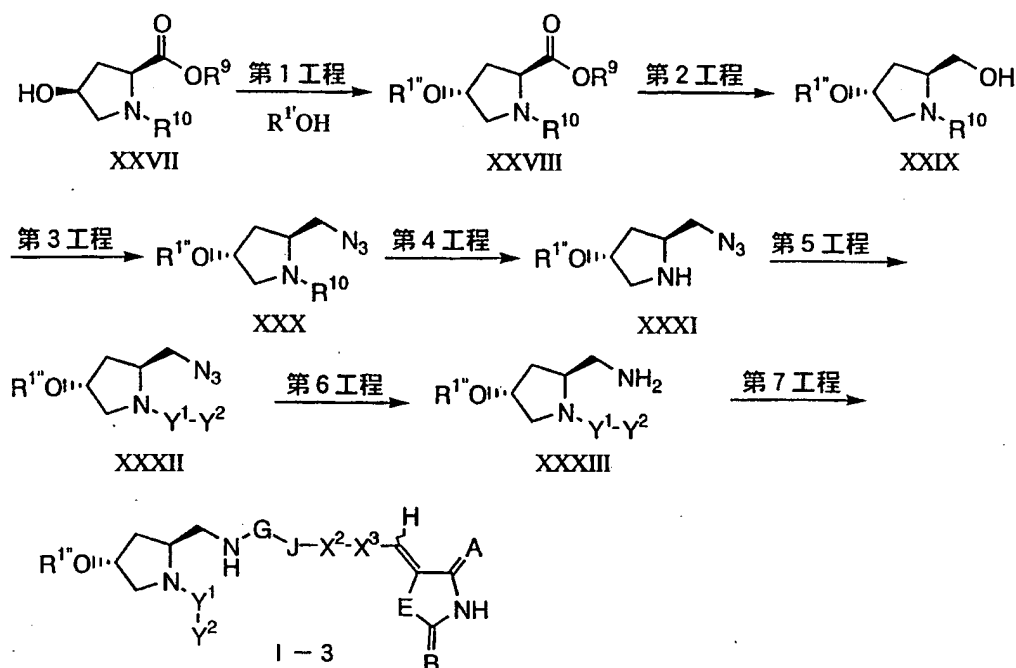
第5工程 (XXV→XXVI)

本工程は、アルデヒド誘導体に2, 4-チアゾリジンジオン、2-チオキソ-4-チアゾリジノン (ローダニン)、2, 4-オキサゾリジンジオン等を反応させ、ベンジリデン誘導体を得る工程である。例えば、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、酢酸、ピリジン等を触媒にして、いわゆるクネフェナーゲル (Knoevenagel) 反応の条件下で行うことができる。

第6工程 (XXVI→I.2)

本工程はA-1法第9～10工程と同様に行うことができる。

<A-3法>



(式中、A、B、E、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 R^9 、 R^{10} 、G、J、および波線は前記定義に従い、 $R^{1''}$ は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを表わす。)

第1工程 (XXVII→XXVIII)

本工程は、光延反応を用いてピロリジン環4位の配置を反転させる (Synthesis, 1981, 1) と同時に、 $-OR^{1''}$ を導入する工程である。例えば、化合物 (XXVII) をテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、トリフェニルホスフィン、ジエチルアゾカルボキシレートを加えた後、 $R^{1''}OH$ を加えることにより行うことができる。

第2工程 (XXVIII→XXIX)

本工程は、A-1法第3工程と同様に行うことができる。

第3工程 (XXIX→XXX)

本工程は、A-1法第4工程と同様に行うことができる。

第4工程 (XXX→XXXI)

本工程は、A-1法第9工程と同様に行うことができる。

第5工程 (XXXI→XXXII)

本工程は、A-1法第10工程と同様に行うことができる。

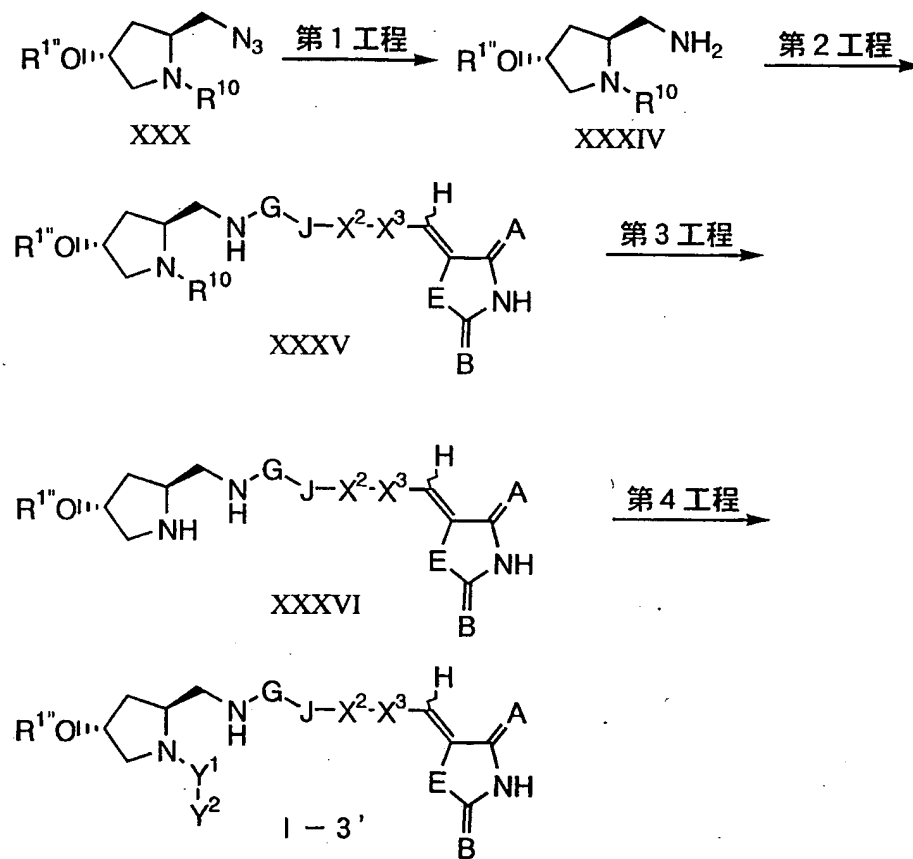
第6工程 (XXXII→XXXIII)

本工程は、A-1法第7工程と同様に行うことができる。

第7工程 (XXXIII→I-3)

本工程は、A-1法第8工程と同様に行うことができる。

<A-3'法>



(式中、A、B、E、X²、X³、Y¹、Y²、R^{1''}、R⁹、R¹⁰、G、J、および波線は前記と同意義。)

第1工程 (XXX→XXXIV)

本工程は、A-1法第7工程と同様に行うことができる。

第2工程 (XXXIV→XXXV)

本工程は、A-1法第8工程と同様に行うことができる。

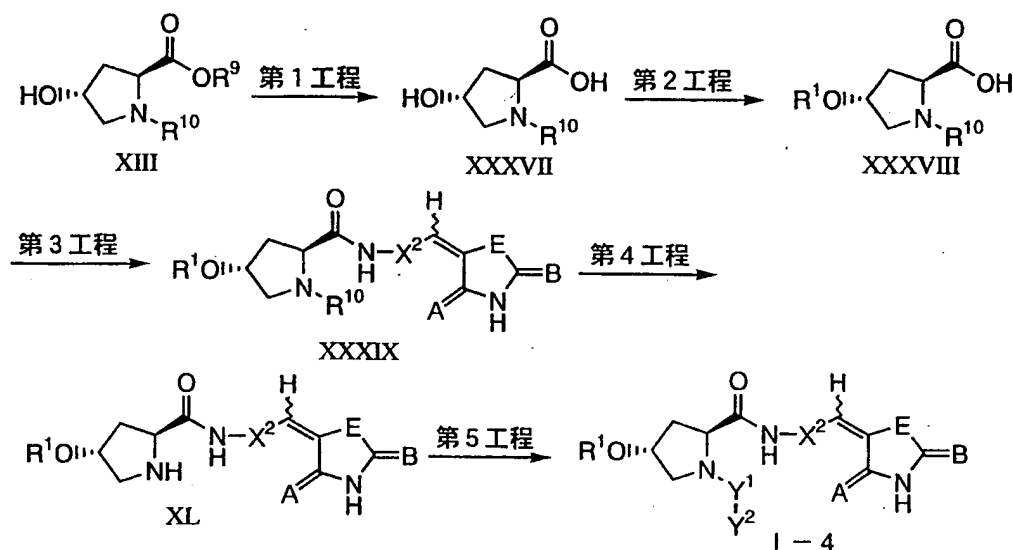
第3工程 (XXXV→XXXVI)

本工程は、A-1法第9工程と同様に行うことができる。

第4工程 (XXXVI→I-3')

本工程は、A-1法第10工程と同様に行うことができる。

<B-1法>



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (XIII→XXXVII)

本工程は、A-1法第1工程と同様に行うことができる。

第2工程 (XXXVII→XXXVIII)

本工程は、A-1法第6工程と同様に行うことができる。

第3工程 (XXXVIII→XXXIX)

本工程は、アミン誘導体とカルボン酸誘導体を、活性エステル法、酸クロリド法、混合酸無水物法等でアミド結合を生成させる工程である。A-1法第8工程と同様に行うことができる。

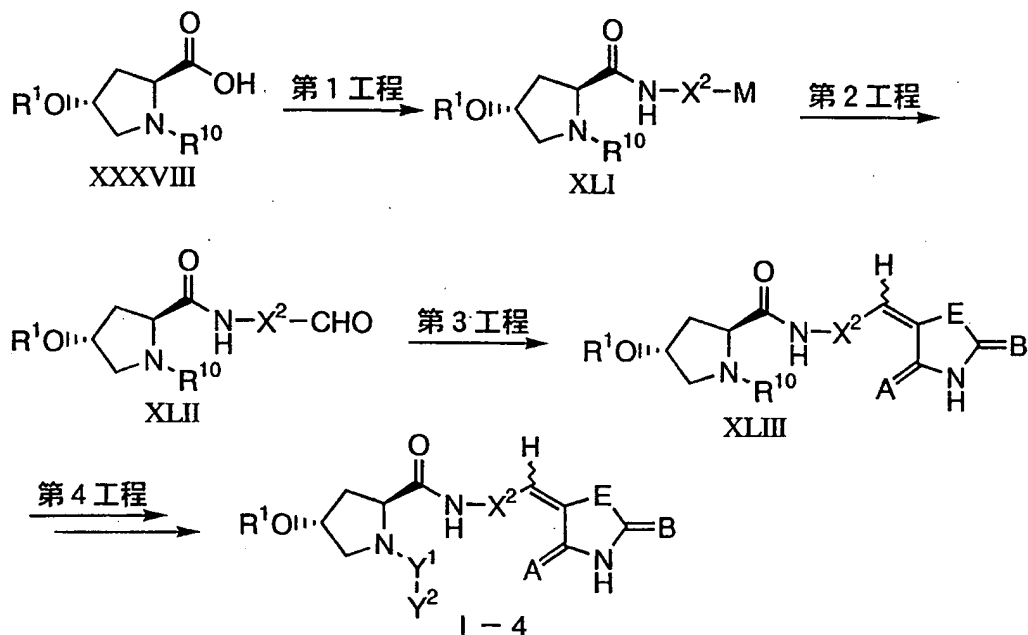
第4工程 (XXXIX→XL)

本工程は、A-1法第9工程と同様に行うことができる。

第5工程 (XL→I-4)

本工程は、A-1法の第10工程と同様に行うことができる。

<B-2法>



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従い、Mはホルミル基または保護されたカルボキシル基等のアルデヒド前駆体を示す。)

第1工程 (XXXVIII→XLI)

本工程は、A-2法第1工程と同様に行うことができる。

第2工程 (XLI→XLII)

本工程は、A-2法第2～4工程と同様に行うことができる。

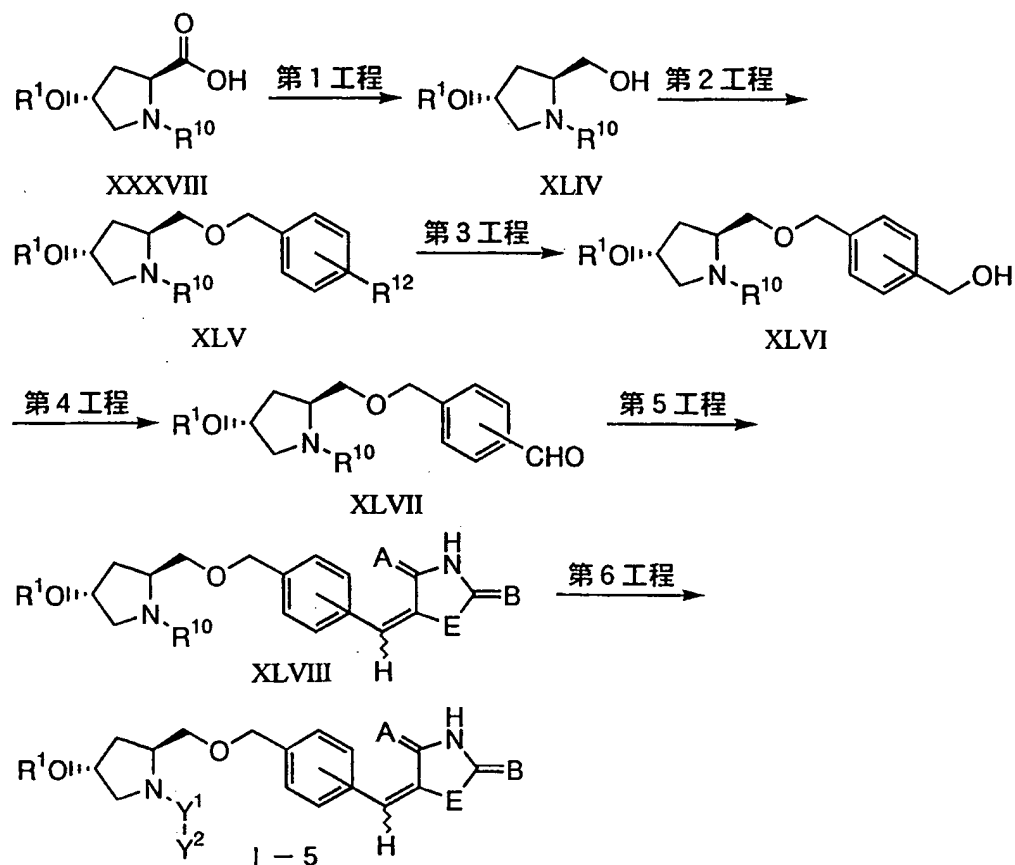
第3工程 (XLII→XLIII)

本工程は、A-2法第5工程と同様に行うことができる。

第4工程 (XLIII→I-4')

本工程はA-1法第9～10工程と同様に行うことができる。

<C法>



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従い、 R^{12} はアルキルオキシカルボニルを表わす。)

第1工程 (XXXVIII→XLIV)

本工程は、A-1法第3工程と同様に行うことができる。

第2工程 (XLIV→XLV)

本工程は、A-1法第6工程と同様に行うことができる。

第3工程 (XLV→XLVI)

本工程は、エステルをアルコールに還元する工程である。例えば、エーテル、テトラヒドロフラン等溶媒中またはエーテル-テトラヒドロフラン等の混合溶媒中、水素化リチウムアルミニウムを反応させることにより行うことができる。

第4工程 (XLVI→XLVII)

本工程は、A-2法第4工程と同様に行うことができる。

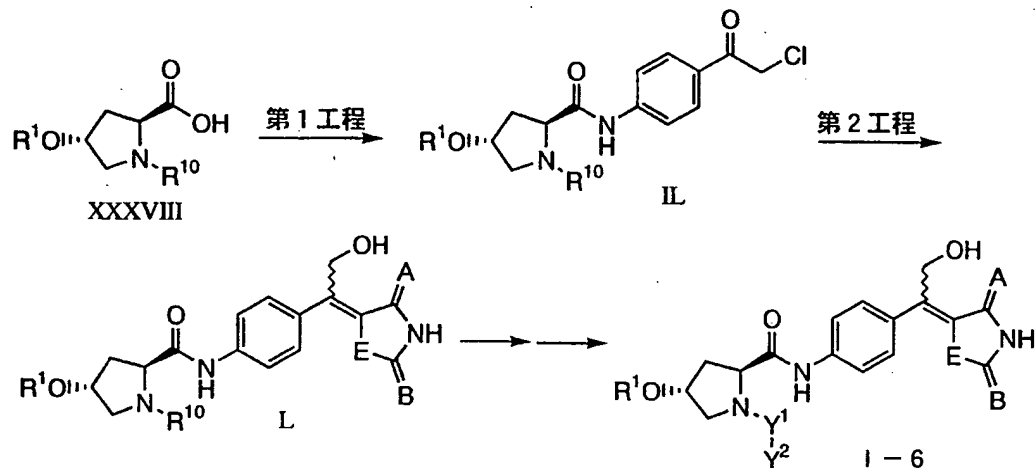
第5工程 (XLVII→XLVIII)

本工程は、A-2法第5工程と同様に行うことができる。

第6工程 (XLVIII→I-3)

本工程は、A-1法第9工程～第10工程と同様に行うことができる。

<D法>



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (XXXVIII→IL)

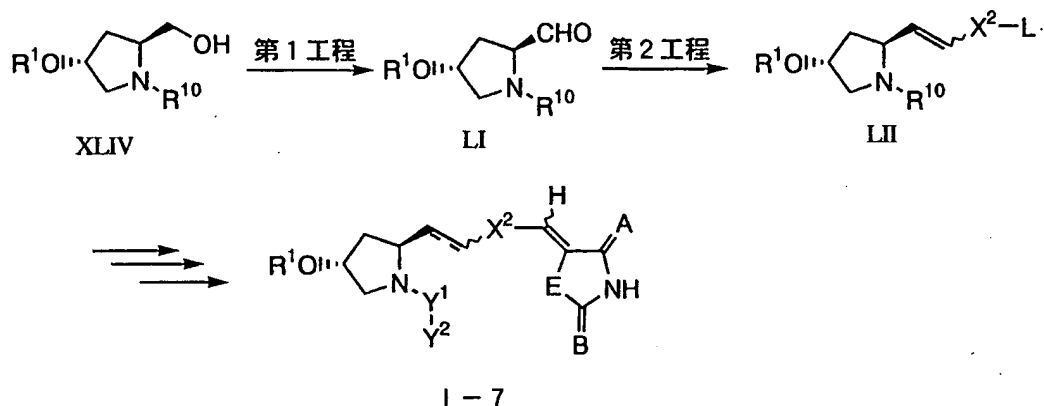
本工程は、A-1法第8工程と同様に行うことができる。ただし、p-クロロアセチルアニリンは Arie Zask 等 (Tet. Lett., 1993, 34, 2719.) の文献に記載の方法に従って合成することができる。

第2工程 (IL→L)

チアソリジンジオン誘導体との結合を形成させる工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、2, 4-チアソリジンジオン等を n-ブチルリチウム等の塩基を用いてアニオン化した後、出発原料と反応させることにより行うことができる。

さらに、A-1法の第9工程～第10工程と同様の反応を行うことで、最終生成物へと導くことができる。

< E - 1 法 >



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、L、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、波線および破線は前記定義に従う。)

第1工程 (XLIV→LI)

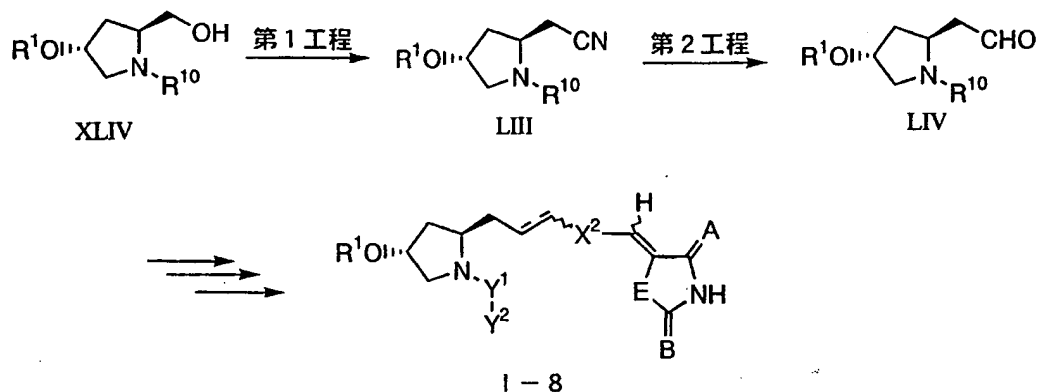
本工程は、A-2法第4工程に従って行うことができる。

第2工程 (LI→LII)

本工程は、増炭反応を行う工程である。例えば、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、 -100°C ～室温、好ましくは -78°C ～氷冷下で、別途通常の方法により調製した $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{X}^2-\text{L}$ 等のイリドを加え、1～20時間、好ましくは1～5時間攪拌することにより目的とする化合物へと変換することができる。

さらにA-2法第2～第6工程と同様の反応(二重結合の還元は、通常行われる接触還元法を用いれば行うことができる)を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

< E - 2 法 >



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、波線および破線は前記定義に従う。)

第1工程 (XLIV→LIII)

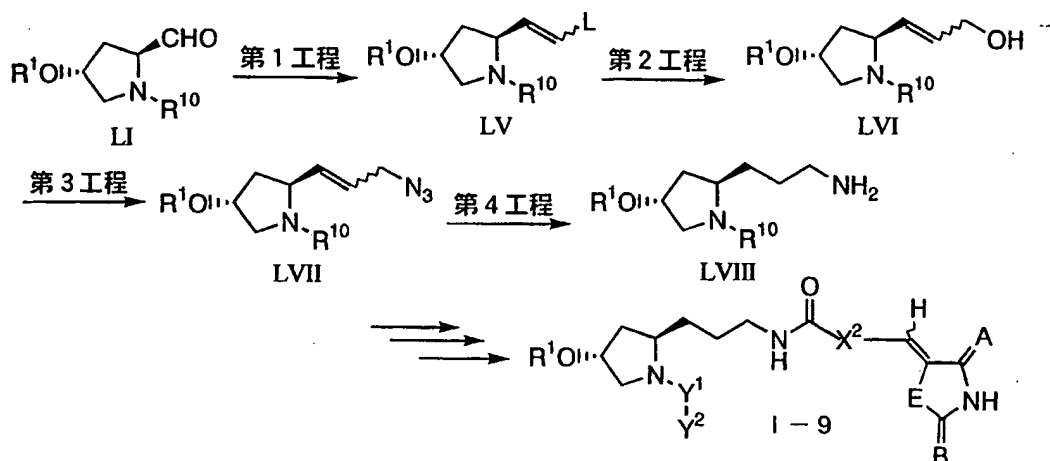
本工程は、ヒドロキシル基を脱離基（例えばメシルオキシ、トシルオキシ等）へと変換した後、シアノ基を導入する工程である。例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、エタノール、プロパノール等の溶媒に溶解し、氷冷下～100℃にて、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等のシアノ化剤を加えることにより行うことができる。

第2工程 (LIII→LIV)

本工程は、ニトリル基をアルデヒドに還元する工程である。エーテル、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の溶媒中、還元剤として水素化ジイソブチルアルミニウムを加えることにより行うことができる。

さらにE-1法第2工程以降と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<F-1法>



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、L、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (LI→LV)

本工程は、E-1法第2工程と同様に行うことができる。

第2工程 (LV→LVI)

本工程は、A-1法第3工程またはA-2法第2～3工程と同様の反応を行うことにより実施することができる。

第3工程 (LVI→LVII)

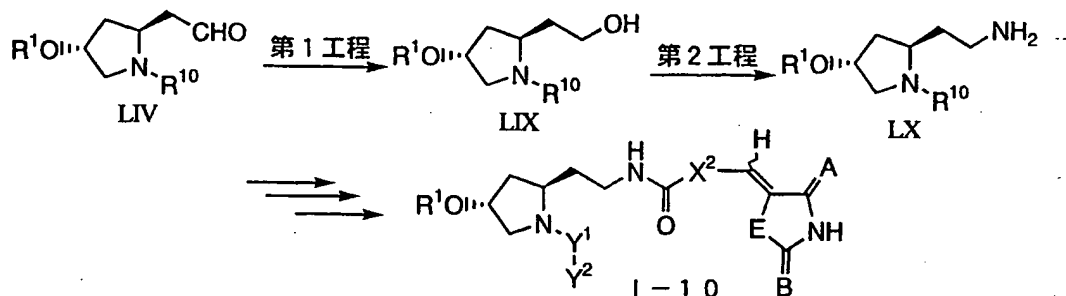
本工程は、A-1法第4工程と同様に行うことができる。

第4工程 (LVI→LVII)

本工程は、二重結合の還元とアジド体のアミノ体への還元を同時に行う工程である。例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、Pd-C、 PtO_2 、 $\text{Rh-Al}_2\text{O}_3$ 、ラネーニッケル等の触媒を加え、1～3気圧、0℃から100℃において水素添加することにより行うことができる。

さらにA-1法第8工程～第10工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<F-2法>



(式中、A、B、E、R¹、R¹⁰、X²、Y¹、Y²および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (LIV→LIX)

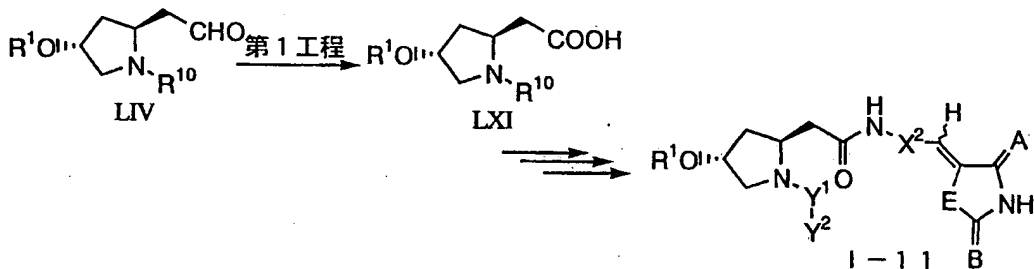
本工程は、アルデヒドをアルコールに還元する工程である。通常用いられる還元反応により行うことができる。例えば、接触水素化 (F-1法第4工程)、エーテル、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の溶媒中に、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を加えることにより行うことができる。

第2工程 (LIX→LX)

本工程は、A-1法第4工程、第7工程と同様に行うことができる。

さらにA-1法第8工程～第10工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<F-3法>



(式中、A、B、E、R¹、R¹⁰、X²、Y¹、Y²および波線は前記定義に従う。)

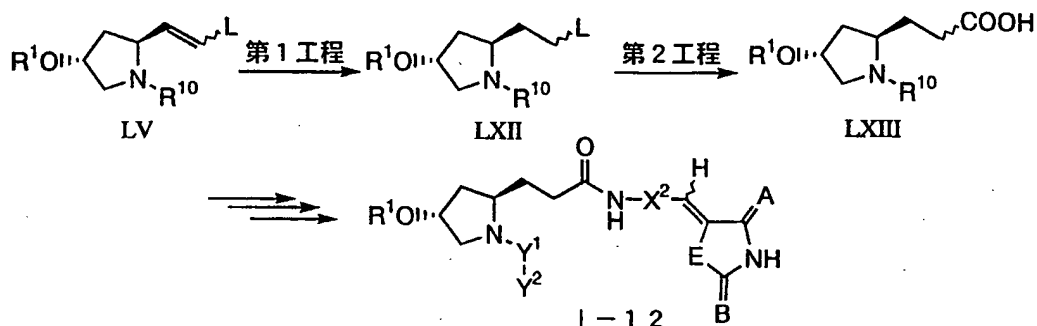
第1工程 (LIV→LXI)

本工程は、アルデヒドをカルボン酸に酸化する工程である。通常用いられる酸化反応により行うことができる。例えば、四塩化炭素-アセトニトリル-水中で

四酸化ルテニウム－過ヨウ素酸ナトリウムを反応させる、酢酸－水中で次亜塩素酸を反応させる方法等により行うことができる。

さらにB－1法第3工程～第5工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

< F－4法 >



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (LV→LXII)

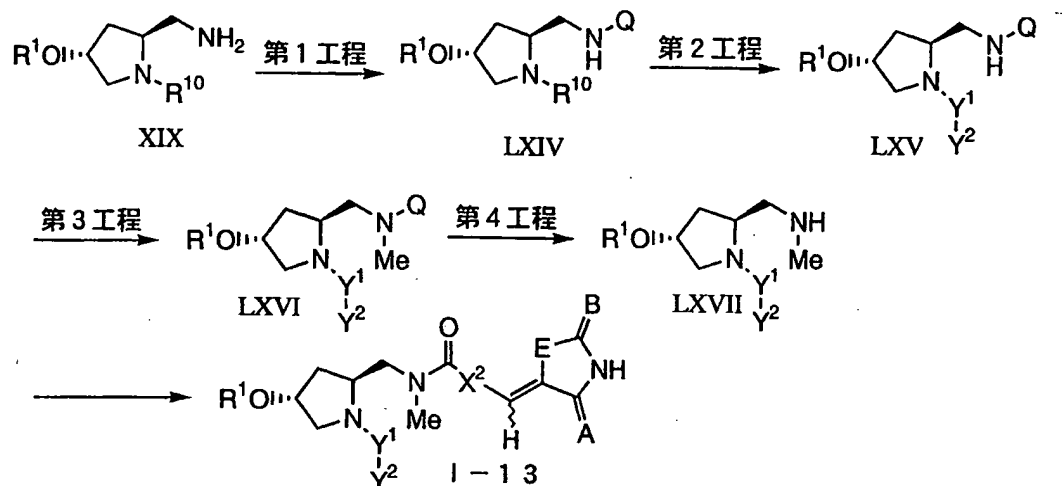
本工程は、二重結合を還元する工程である。例えば、F－1法第4工程と同様に行うことができる。

第2工程 (LXII→LXIII)

本工程は、A－2法第2工程と同様に行うことができる。

さらにB－1法第3工程～第5工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

< G－1法 >



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従い、Qは R^{10} と区別可能なアミノ基の保護基。例えば、 $R^{10} = \text{Boc}$ の時、 $Q = \text{CF}_3\text{CO}-$)

第1工程 (XIX→LXIV)

本工程は、側鎖のアミノ基の保護を行う工程である。この保護基は R^{10} と区別される必要がある。例えば、保護基がトリフルオロメチルカルボニルである場合、塩化メチレン中無水トリフルオロ酢酸-ピリジンにより反応させる、メタノール中トリフルオロ酢酸エチルエステル-トリエチルアミンにより反応させる等の方法により行うことができる。

第2工程 (LXIV→LXV)

本工程は、A-1法第9工程～第10工程と同様に行うことができる。

第3工程 (LXV→LXVI)

本工程は、N-アルキル化を行う工程である。ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキル（例えばヨウ化メチル）を反応させることにより行うことができる。

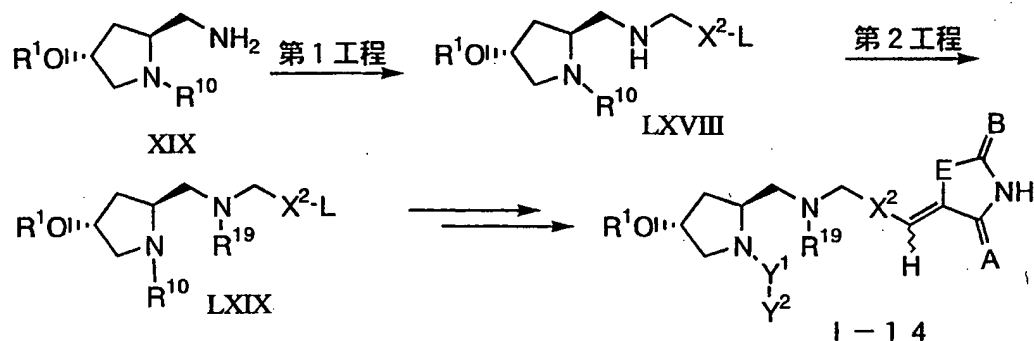
第4工程 (LXVI→LXVII)

本工程は、保護基Qの脱保護を行う工程である。例えば、保護基がトリフルオ

ロメチルカルボニルである場合、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、アンモニア等と反応させることにより行うことができる。

さらにA-1法第8工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<G-2法>



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 R^{19} 、L、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (XIX→LXVIII)

本工程は、アミン誘導体とアルデヒド誘導体の脱水反応で生じるシッフ塩基を、水素化ホウ素ナトリウム等を用いて還元する工程である。

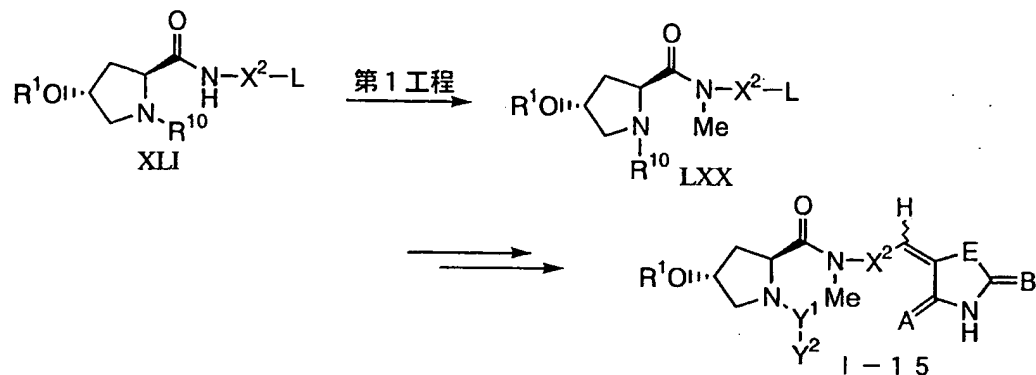
第2工程 (LXVIII→LXIX)

本工程は、N-アルキル化もしくはN-アシル化を行う工程である。N-アルキル化はトリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下で出発原料とハロゲン化アルキルを反応させるか、または第1工程と同様にアルデヒド誘導体と還元条件で反応させることにより行うことができる。N-アシル化は、例えばアシルがアセチルあるいはベンゾイルの時は、塩化メチレン中ピリジン、トリエチルアミン等の存在下、無水酢酸あるいはベンゾイルクロリドを反応させることにより行うことができる。

さらにA-2法第2工程～第6工程と同様の反応を行うことにより、目的化合

物へと導くことができる。

< G - 3 法 >



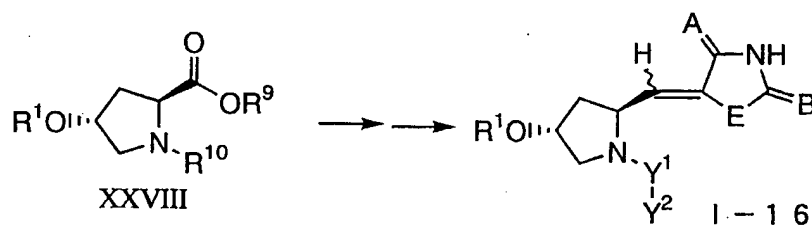
(式中、A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、L、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (XLI→LXX)

本工程は、G-1法第3工程と同様に行うことができる。

さらにA-2法第2工程～第6工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

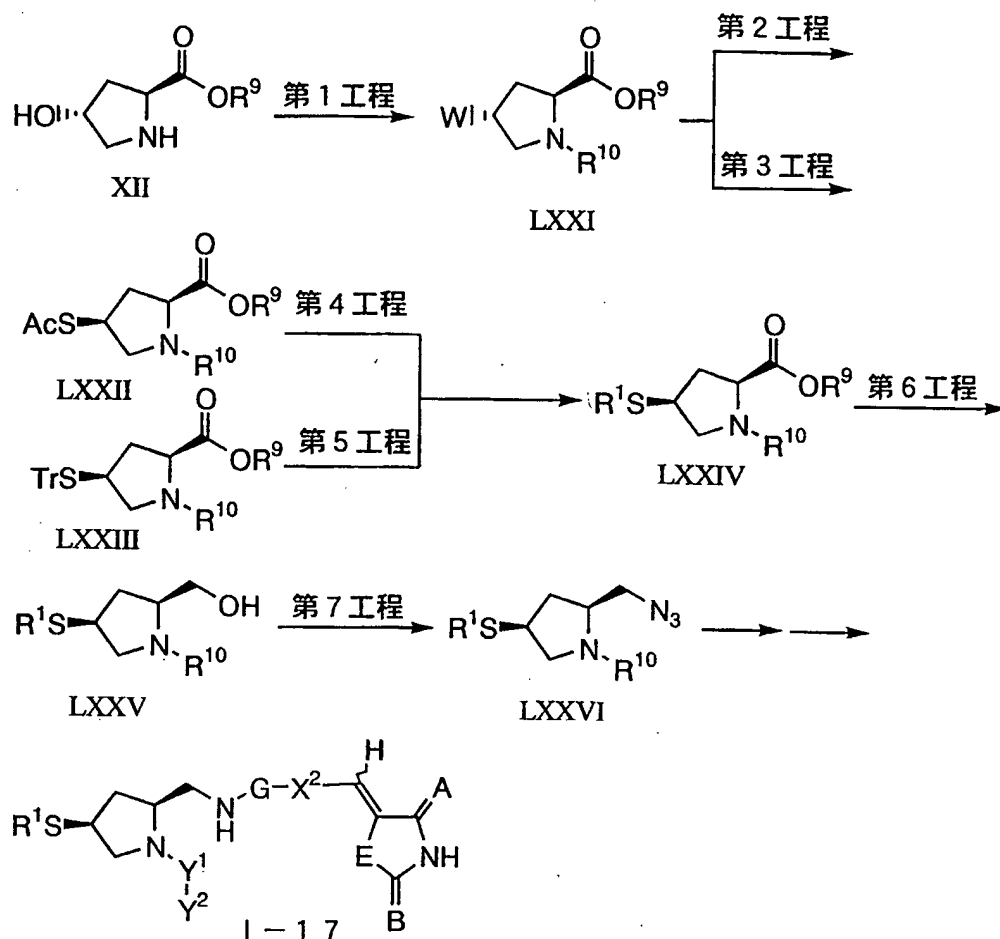
< H 法 >



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、L、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従う。)

本方法は、E-1法第1工程と同様の反応を行いアルデヒド体を得た後、A-2法第5工程～第6工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

< I - 1 法 >



(式中、A、B、E、G、R¹、R⁹、R¹⁰、Y¹、Y²および波線は前記定義に従い、Wは脱離基を、Acはアセチルを、Trはトリチルを表わす。)

第1工程 (XII→LXXI)

本工程は、ピロリジン環の第2級アミンを保護した後、4位の水酸基を脱離基に変換する工程である。N-保護反応はA-1法第1工程に従って行うことができる。

次いで、水酸基を脱離基に変換するが、例えば脱離基としては、O-メシル、O-トシル、O-トリフルオロメタンスルホニル、ハロゲン等が挙げられる。これらの脱離基の導入はメシルクロリド、トシルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等と常法に従い反応させればよい(特

開平 5 - 2 9 4 9 7 0) 。

第 2 工程 (LXXI→LXXII)

本工程は、ピロリジン環の 4 位脱離基を硫黄置換基 (アセチルチオ) に変換する工程である。例えば、ジメチルホルムアミド等の溶媒中でチオ酢酸カリウム等と反応させることにより実施することができる。

第 3 工程 (LXXI→LXXIII)

本工程も第 2 工程と同じ目的の工程であるが、アセチルチオの代わりにトリチルチオを導入する。例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリチルチオナトリウム等と反応させることにより行うことができる。

第 4 工程および第 5 工程 (LXXII, LXXIII→LXXIV)

本工程は、硫黄置換基の脱保護と共に生成したナトリウム塩に、ハロゲン化物、例えばアルキルハライド (ヨウ化メチル、2-ブロモプロパン等)、アルケニルハライド (ゲラニルハライド等)、アラルキルハライド (ベンジルブロマイド等) 等を反応させて $-S-R^1$ 誘導体を得る工程である。例えば、第 4 工程はメタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、ナトリウムメチラート等と反応させ、次いで上記ハロゲン化物を加えることにより 4 位 $-S-R^1$ 誘導体に導くことができる。

第 5 工程では、例えば、硝酸銀を用いてトリチルを脱保護して銀塩とした後、硫化水素で処理してチオール体を得、これを $S-Na$ ナトリウム塩に変換した後、上記ハロゲン化物を反応させて $S-R^1$ 誘導体を得る。反応を実施するには、例えば、メタノール等の溶媒中硝酸銀等を加えて析出する結晶を集めるか、抽出法にて銀塩を得ることができる。次いで、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、硫化水素を通じることにより 4 位チオール体に導き、トルエン、メタノール、ジクロロメタン等の溶媒中でナトリウムメチラート等を加え、一旦濃縮乾固して $S-Na$ ナトリウム体を単離するか、またはそのまま上記ハロゲン化物を加えて $-S-R^1$ 誘導体に導くことができる。

第6工程 (LXXIV→LXXV)

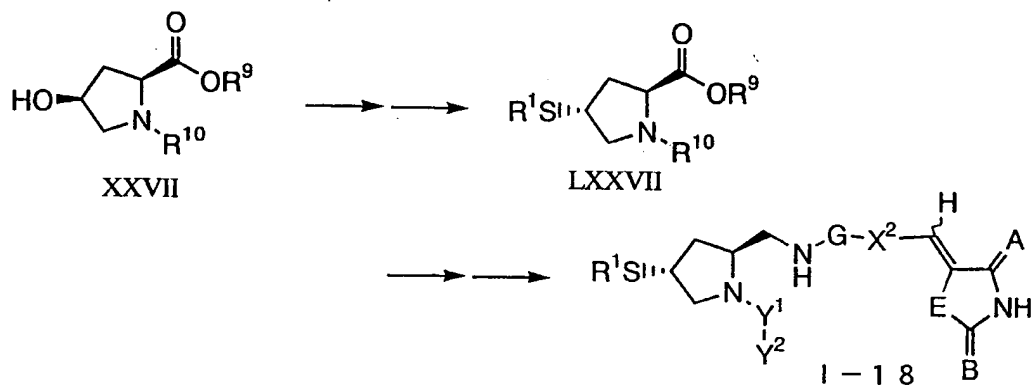
本工程は、A-1法第3工程と同様に行うことができる。

第7工程 (LXXV→LXXVI)

本工程は、A-1法第4工程と同様に行うことができる。

さらにA-1法第5工程～第10工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

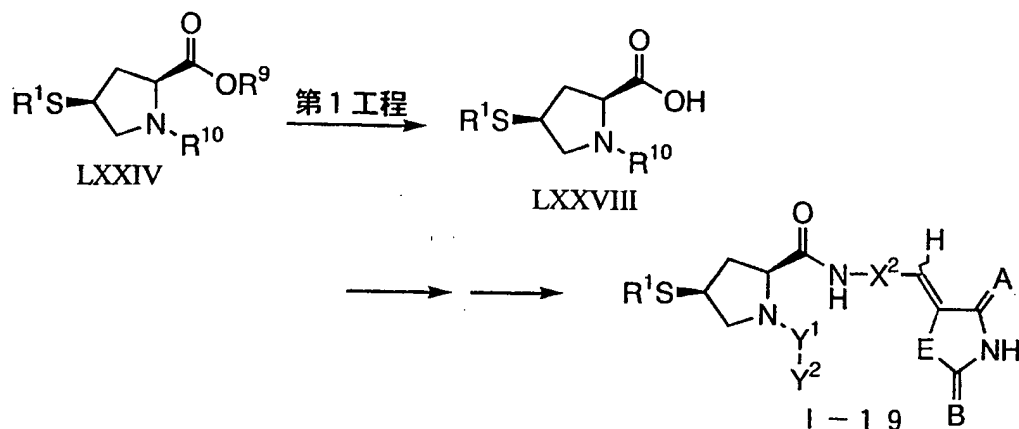
<I-2法>



(式中、A、B、E、G、R¹、R⁹、R¹⁰、Y¹、Y²および波線は前記定義に従う。)

本方法は、I-1法で用いた出発原料に対し、ピロリジン環4位の立体配置の異なる化合物を用い、I-1法と同様の反応を行うことにより、ピロリジン環4位の立体配置の異なる目的化合物を得る方法である。

<J-1法>



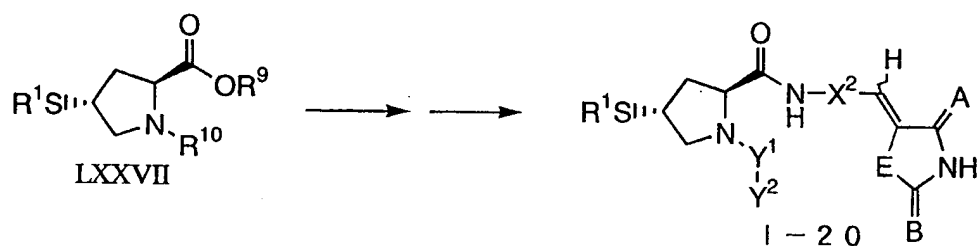
(式中、A、B、E、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (LXXIV→LXXVIII)

本工程は、B-1法第1工程と同様に行うことができる。

さらにB-1法第3工程～第5工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<J-2法>



(式中、A、B、E、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 Y^1 、 Y^2 および波線は前記定義に従う。)

本方法は、J-1法で用いた出発原料に対し、ピロリジン環4位の立体配置の異なる化合物を用い、J-1法と同様の反応を行うことにより、ピロリジン環4位の立体配置の異なる目的化合物を得る方法である。

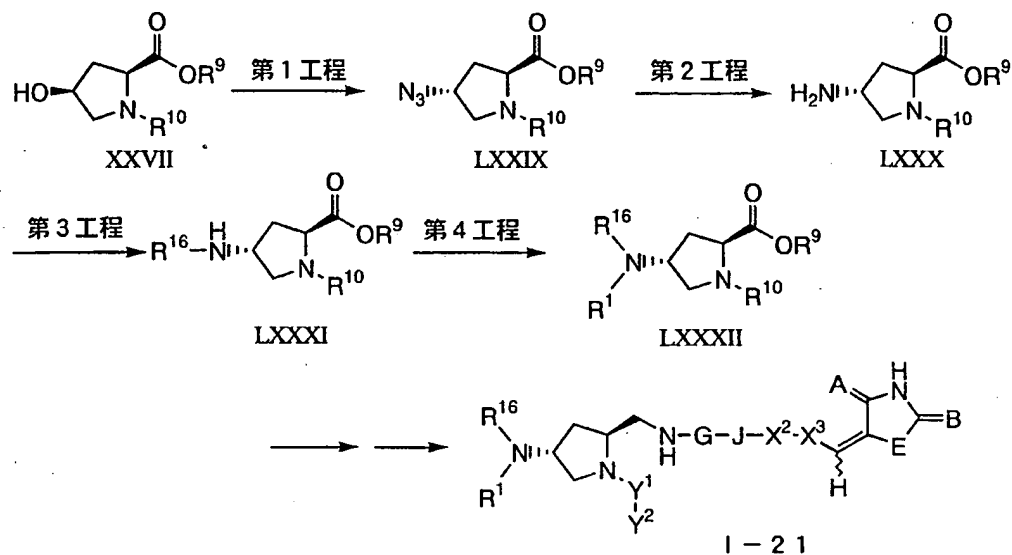
<K法>

本方法は、I法で得られる化合物 (LXXV) またはそのピロリジン環4位の硫黄置換基の立体配置が反転した化合物を出発原料にして、E-1法またはE-2法と同様の反応を行うことによりピロリジン環4位に硫黄原子を有し2位が炭素鎖の化合物を合成する方法である。

<L法>

本方法は、出発原料である化合物 (LI)、(LIV)、(LV) を対応するピロリジン環 4 位の硫黄置換基体として F-1 法～F-4 法と同様の方法で、ピロリジン環 2 位に炭素鎖を介してアミド結合を有する化合物を合成する方法である。

<M法>



(式中、A、B、E、G、J、R¹、R⁹、R¹⁰、R¹⁶、X²、X³、Y¹、Y² および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (XXVII→LXXIX)

本工程は、A-1法第4工程と同様に行うことができる。

第2工程 (LXXIX→LXXX)

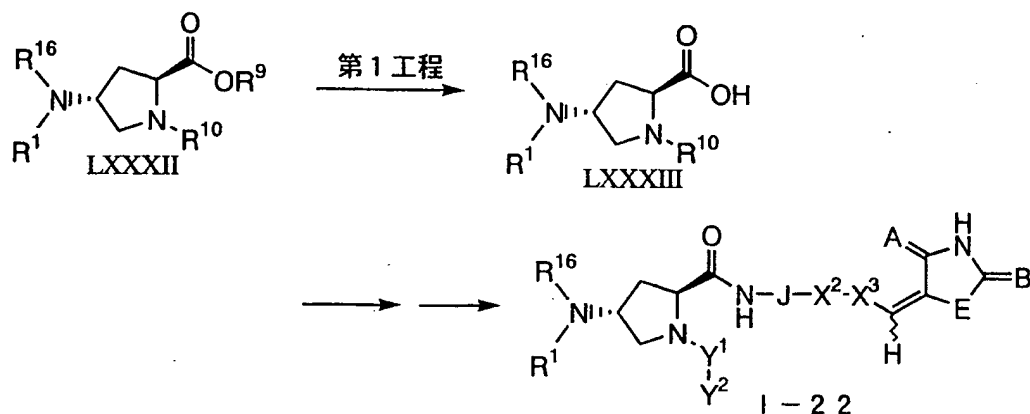
本工程は、A-1法第7工程と同様に行うことができる。

第3工程および第4工程 (LXXX→LXXXI, LXXXI→LXXXII)

本工程は、N-アルキル化を行う工程である。例えば、G-2法第2工程と同様に行うことができる。

さらにA-3法第2工程～第7工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<N法>



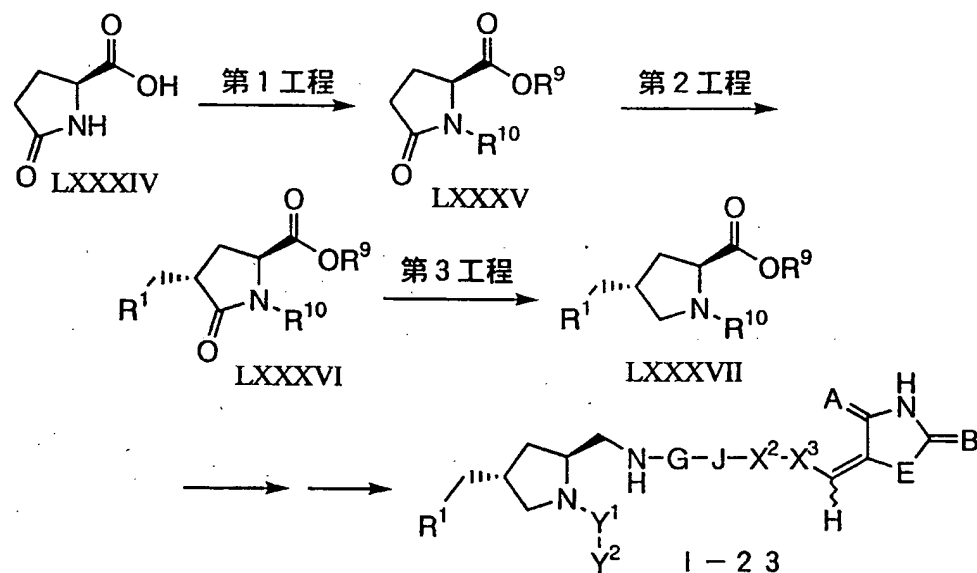
(式中、A、B、E、J、R¹、R⁹、R¹⁰、R¹⁶、X²、X³、Y¹、Y²および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (LXXXII→LXXXIII)

本工程は、B-1法第1工程と同様に行うことができる。

さらにB-1法第3工程～第5工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<O-1法>



(式中、A、B、E、G、J、R¹、R⁹、R¹⁰、X²、X³、Y¹、Y²および波

線は前記定義に従う。)

第1工程 (LXXXIV→LXXXV)

本工程は、カルボキシ基を保護した後、ピロリジン環の第2級アミンを保護する工程である。例えば、1) トルエン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、塩化チオニルと反応させ酸ハロゲン化物とし、さらにメタノール、エタノール等のアルコールを加えることによりメチルエステル体、エチルエステル体へと導き、2) R^{10} がBocの場合、触媒としてジメチルアミノピリジンを加え、A-1法第1工程と同様の反応を行うことにより実施することができる。(P. A. Grieco et. al., J. Org. Chem., 1983, 48, 2424-2426.) ..

第2工程 (LXXXV→LXXXVI)

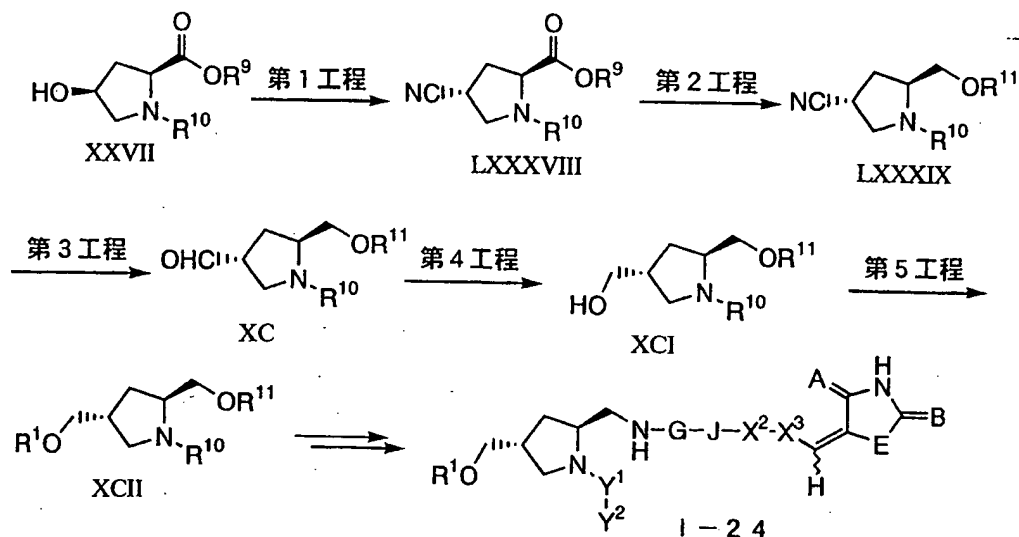
本工程は、カルボニルの α 位(ピロリジン環の4位)に「置換されていてもよいアルキル」を導入する工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、リチウムヘキサメチルジシラザン等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキル(例えば、ベンジルクロリド)を反応させることにより行うことができる(J. Ezquerria et. al., Tetrahedron, 1993, 49(38), 8665-8678.) .

第3工程 (LXXXVI→LXXXVII)

本工程はピロリジン環5位のケトン還元する工程である。例えば、エーテル、トルエン等の溶媒中、リチウムトリエチル水素化ホウ素等の還元剤と反応させ、さらに BF_3 エーテラート等のルイス酸存在下、トリエチルシランと反応させることにより行うことができる(C. Pedregal et.al., Tetrahedron Letters, 1994, 35(13), 2053-2056.) .

さらにA-3法第2工程～第7工程、A-1法第7工程～第10工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<O-2法>



(式中、A、B、E、G、J、R¹、R⁹、R¹⁰、R¹¹、X²、X³、Y¹、Y² および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (XXVII→LXXXVIII)

本工程は、E-2法第1工程と同様に行うことができる。

第2工程 (LXXXVIII→LXXXIX)

本工程は、A-1法第3工程と同様の反応を行いヒドロキシル体へと変換した後、生じた水酸基を保護する工程である。例えば、保護基が t -ブチルジメチルシリル基である場合は、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、イミダゾールの存在下、 t -ブチルジメチルシリルクロリド等のシリル化剤を加えることにより行うことができる。

第3工程 (LXXXIX→XC)

本工程は、E-2法第2工程と同様に行うことができる。

第4工程 (XC→XCI)

本工程は、F-2法第1工程と同様に行うことができる。

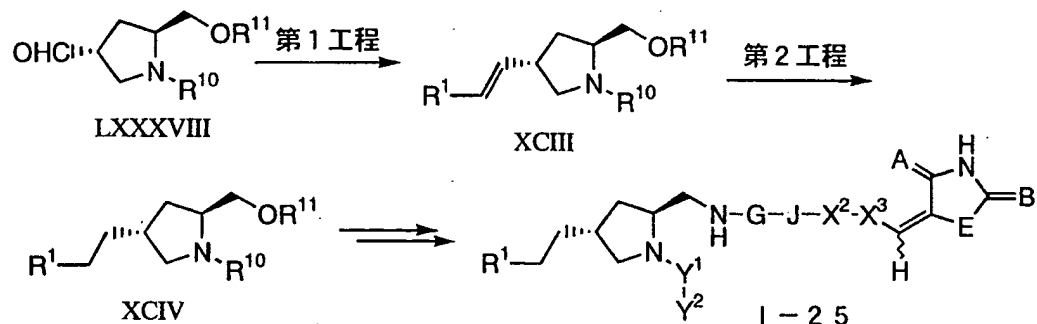
第5工程 (XCI→XCII)

本工程は、A-3法第1工程と同様に行うことができる。

さらに、水酸基の保護基を脱保護した後（例えば、保護基が t -ブチルジメチル

ルシリル基である場合は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフロリドで処理することにより行うことができる。）、A-3法第3工程～第7工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<O-3法>



(式中、A、B、E、G、J、R¹、R¹⁰、R¹¹、X²、X³、Y¹、Y²および波線は前記定義に従う。)

第1工程 (LXXXVIII→XCIII)

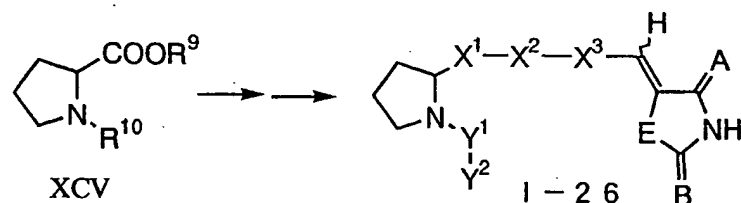
本工程は、E-1法第2工程と同様に行うことができる。

第2工程 (XCIII→XCIV)

本工程は、前述の接触水素添加反応により行うことができる。

さらに、水酸基の保護基を脱保護した後（例えば、保護基が α -ブチルジメチルシリル基である場合は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフロリドで処理することにより行うことができる。）、A-3法第3工程～第7工程と同様の反応を行うことにより、目的化合物へと導くことができる。

<P法>

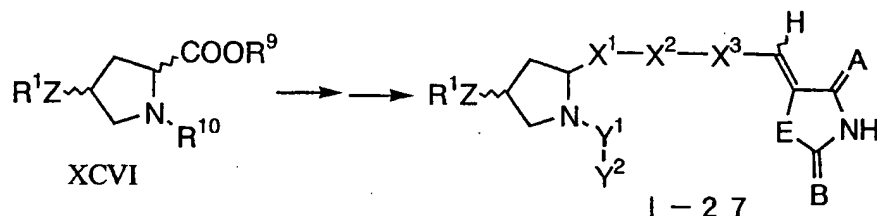


(式中、A、B、E、R⁹、R¹⁰、X¹、X²、X³、Y¹、Y²および波線は前記

定義に従う。)

本方法は、ピロリジン環の4位が無置換の化合物の合成法である。出発物質としてプロリンを用いる他は、既述の方法により目的化合物を得ることができる。

<Q法>



(式中、A、B、E、R⁹、R¹⁰、X¹、X²、Y¹、およびY²は前記と同意義、ピロリジン環上の波線は、その結合がそれぞれ独立してRまたはS配置であることを示し、二重結合上の波線は、水素原子がEに対してシスまたはトランスであることを示す。)

本方法は、A法およびI法等で記した化合物の2位、4位の立体配置の異なる化合物の合成法である。上記の方法で製造した4位に酸素原子を有する化合物は(2β, 4α)配置であり、4位に硫黄原子を有する化合物は(2β, 4β)および(2β, 4α)配置であった。Q法では4位に酸素原子または硫黄原子を持つ(2β, 4β)、(2α, 4β)、(2α, 4α)配置の化合物を合成する。

原料はいずれもJ. Org. Chem., 1981, 46, 2954-2960(J. K. Still et. al.)および特開平5-294970(US 5317016)に記載されており、個々の官能基の変換は既述の方法と同様の反応により行うことができる。ただし、反応に支障をきたす置換基が存在する場合は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

それぞれ具体的に置換基や置換位置を限定して例示したが、上記のA法～Q法を適宜利用することにより、本発明化合物を合成することができる。

「本発明化合物」という場合には、薬理学的に許容される塩、またはその水和

物も包含される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物はcPLA₂阻害活性に基づくアラキドン酸、プロスタグランジンE₂、およびロイコトリエンC₄の産生阻害作用を有し、プロスタグランジンやロイコトリエンによる疾患の予防または治療に用いることができる。

具体的には、関節リウマチ、喘息、炎症性大腸炎、虚血再還流における障害、アレルギー性鼻炎、乾癬の予防または治療剤として使用することができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療あるいは予防を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

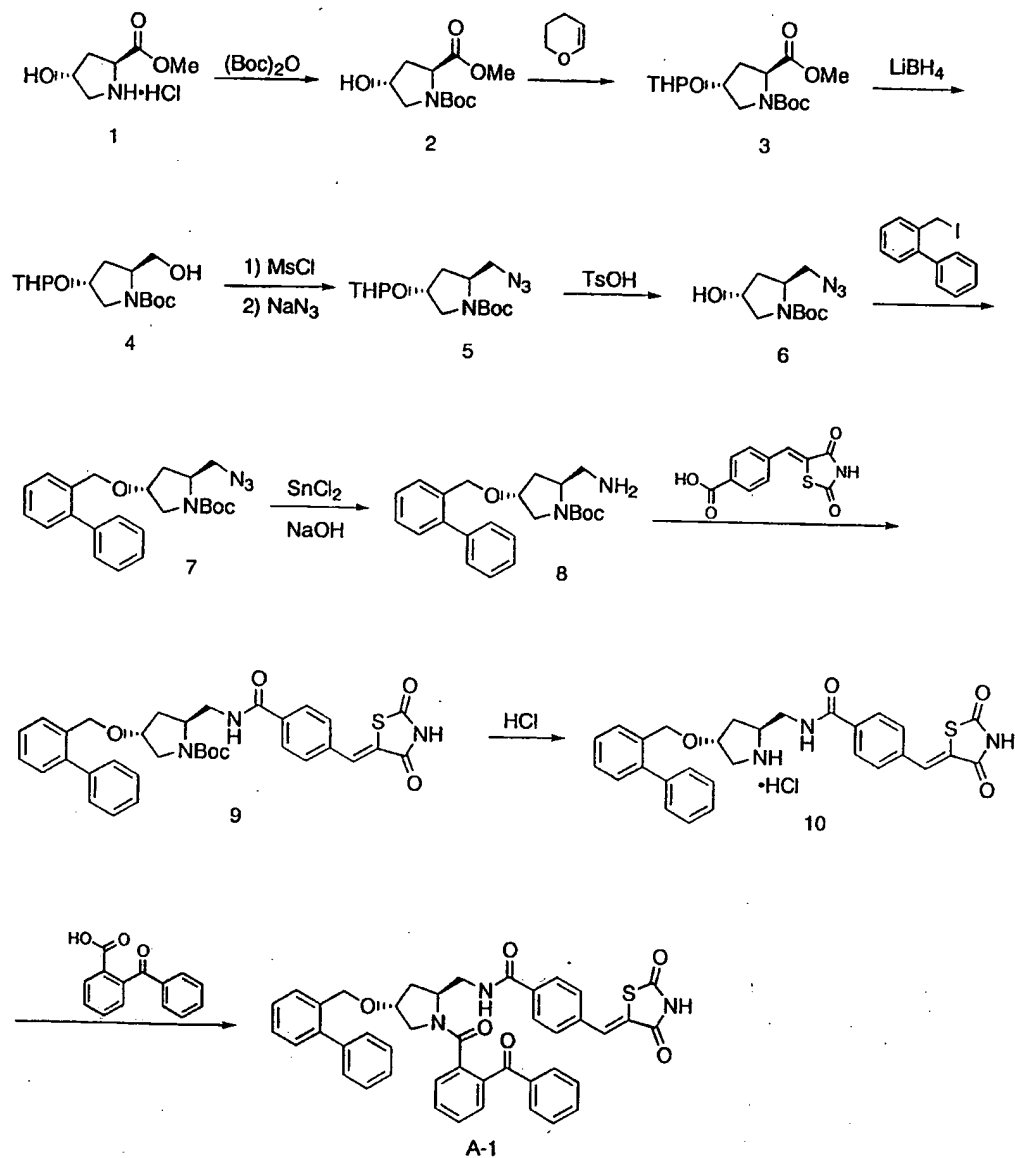
投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、成人に経口で投与する場合、通常1～1000 mg/kg/日、好ましくは10～50 mg/kg/日、非経口で投与する場合、通常0.1～10 mg/kg/日、好ましくは1～5 mg/kg/日を投与する。これを1回あるいは数回に分割して投与すればよい。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明

はこれらにより限定されるものではない。

実施例

実施例 1 (A-1 法)



(1) 1 → 2

4-ヒドロキシ-L-プロリン メチルエステル塩酸塩 (1) 18.14g (99.88mmol) のジオキサン (150ml) 溶液に、氷冷下撹拌しながら 10% 炭酸ナトリウム水溶液

(120ml) を加え、さらにジ-*t*-ブチルジカーボネート 26.19g (120.0mmol) を加え同温度で 2 時間攪拌の後、室温にし 17 時間攪拌を続けた。不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチル (300ml) で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して油状の化合物 (2) を 24.0g (98.0%) 得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (2/3x9H, s), 1.46 (1/3x9H, s), 1.81-2.38 (3H), 3.40-3.68 (2H), 3.71 (1H, s), 3.73 (3H, s), 4.36-4.55 (2H).

(2) 2 \rightarrow 3

化合物 (2) 24.0g (97.85mmol) のクロロホルム (300ml) 溶液に氷冷下攪拌しながら、ジヒドロピラン 10.0g (118.9mmol) および *p*-トルエンスルホン酸水和物 350mg を加え、同温度で 1 時間攪拌の後室温でさらに 5 時間攪拌を続けた。反応液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し 22.2g (68.9%) の目的物 (3) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 (2/3x9H, s), 1.46 (1/3x9H, s), 1.53 (4H, m), 1.60-1.90 (2H), 1.98-2.50 (2H), 3.39-3.75 (3H), 3.73 (2/3x3H, s), 3.74 (1/3x3H, s), 3.83 (1H, m), 4.27-4.47 (2H), 4.61-4.70 (1H).

(3) 3 \rightarrow 4

化合物 (3) 22.2g (67.4mmol) のテトラヒドロフラン (300ml) 溶液に氷冷下攪拌しながら、水素化ホウ素リチウム 2.2g (101mmol) を加え、同温度で 3 時間攪拌の後室温でさらに 17 時間攪拌を続けた。反応液にメタノール (1ml) を加え、さらに氷水 (500ml) を加え、最後に 10% 塩酸 (35ml) を加え酢酸エチル (500ml) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して 18.9g (93.1%) の油状物 (4) を得た。
NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42-1.90 (16H), 2.02-2.24 (1H), 3.34-3.92 (6H), 4.11 (1H, s), 4.28 (1H, br s), 4.88 (1H, m).

(4) 4 → 5

化合物 (4) 18.9g (62.71mmol) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液に氷冷下撹拌しながら、トリエチルアミン 12ml およびメタンスルホニルクロリド 8.71g (76.04mmol) を加え、同温度で 30 分撹拌した。反応液に酢酸エチル (400ml) を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、15.48g の油状目的物 (5) を得た。
NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.53 (3H, m), 1.60-1.88 (2H), 1.93-2.25 (2H), 3.20-3.92 (7H), 4.08 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.65 (1H, m).

(5) 5 → 6

化合物 (5) 15.48g (47.43mmol) のメタノール (400ml) 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 400mg を加え室温で 15 時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン (1ml) を加え溶媒を減圧で留去した後、酢酸エチル (200ml) に溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去し、得られた油状物 (11.5g) をそのまま次の反応に用いた。
NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.70 (1H, br s), 2.05 (2H, m), 3.08-4.20 (5H), 4.46 (1H, m).

(6) 6 → 7

化合物 (6) 19.16g (79.08mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (160ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (3.48g, 86.99mmol) を加え、50℃ で 20 分間撹拌

した。次いで氷冷下攪拌しながら、ヨウ化 2-フェニルベンジル (23.26g, 79.08mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (40ml) 溶液を加え、室温で 1 時間 40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200ml) に溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、23.89g (74%) の目的物 (7) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72-2.15 (2H), 3.06-4.14 (6H), 4.38 (2H, d, J=2.4Hz), 7.20-7.56 (9H).

IR ν_{\max} (Film) : 2103, 1649, 1394, 1256, 1164, 1121cm⁻¹.

元素分析 C₂₃H₂₈N₄O₃ として

計算値 : C, 67.63; H, 6.91; N, 13.72%.

実測値 : C, 67.43; H, 6.97; N, 13.64%.

(7) 7 → 8

化合物 (7) 19.32g (47.30mmol) のエタノール (194ml) 溶液に氷冷下攪拌しながら、塩化第一錫二水和物 16.01g (71.00mmol) を 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (142ml) に溶かした溶液を加え、同温度で 1 時間攪拌した。沈澱を濾別し、濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチル (200ml) を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して 18.09g (100%) の油状目的物 (8) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.31 (2H, s), 1.45 (9H, s), 1.78-2.12 (2H), 2.68-2.90 (2H), 3.19-4.05 (4H), 4.38 (2H, d, J=3.0Hz), 7.23-7.54 (9H).

IR ν_{\max} (Film) : 3372, 1691, 1397, 1254, 1168, 1118cm⁻¹.

元素分析 C₂₃H₃₀N₂O₃·0.5H₂O として

計算値 : C, 70.56; H, 7.98; N, 7.16%.

実測値 : C, 70.45; H, 7.89; N, 7.07%.

(8) 8 → 9

化合物 (8) 13.84g (36.18mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (200ml) 溶液に、4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル) 安息香酸 9.02g (36.18mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 5.54g (36.18mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 7.63g (39.80mmol) を室温で順次加え、1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (400ml) を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=49：1) で精製し、20.20g (100%) の目的物 (9) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.60-1.83 (1H), 2.05-2.25 (1H), 3.05-4.30 (6H), 4.37 (1H, d_{AB}, J=11.0Hz), 4.42 (1H, d_{AB}, J=11.0Hz), 7.20-7.60 (9H), 7.53 (2H, d_{AB}, J=8.3Hz), 7.82 (1H, s), 7.96 (2H, d_{AB}, J=8.3Hz), 8.68 (1H, br s), 9.07 (1H, br s).
IR ν_{\max} (KBr) : 3411, 1750, 1708, 1667, 1611, 1542, 1405, 1318, 1296, 1162, 1120cm⁻¹.

元素分析 C₃₄H₃₅N₃SO₆ として

計算値 : C, 66.54; H, 5.75; N, 6.85; S, 5.22%.

実測値 : C, 66.33; H, 5.83; N, 6.76; S, 5.07%.

(9) 9 → 10

化合物 (9) 21.87g (35.63mmol) の酢酸エチル (100ml) 溶液に、攪拌しながら、室温で 4 規定塩酸の酢酸エチル溶液 (80ml) を加え 2 時間攪拌の後、沈澱を濾取し 17.23g (88%) の塩酸塩 (10) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.72 (1H, m), 2.07 (1H, m), 3.00-3.92 (5H), 4.12-4.22 (1H), 4.36 (1H, d_{AB}, J=11.3Hz), 4.39 (1H, d_{AB}, J=11.3Hz), 7.20-7.59 (9H), 7.71 (2H, d_{AB}, J=8.2Hz), 7.84 (1H, s), 8.05 (2H, d_{AB}, J=8.2Hz), 9.05 (1H, t, J=5.6Hz),

9.22-9.72 (1H, br), 11.80-12.10 (1H, br), 12.43-13.00 (1H, br).

IR ν_{\max} (KBr): 3421, 3237, 1748, 1705, 1637, 1610, 1541, 1300, 1153 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{ClSO}_4 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 61.12; H, 5.34; N, 7.37; Cl, 6.22; S, 5.63%.

実測値 : C, 61.17; H, 5.14; N, 7.33; Cl, 6.29; S, 5.49%.

(10) 10 \rightarrow A-1

上記塩酸塩(10) 111.4mg (0.202mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、2-ベンゾイル安息香酸 50.4 mg (0.223mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 34.1mg (0.223mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 42.7 mg (0.223mmol)、およびトリエチルアミン 0.042ml (0.303mmol) を室温で順次加え、2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30ml) を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製し、94.1mg (64.6%) の目的物 (A-1) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.81 (1H, ddd, $J=5.0, 7.6, 13.8\text{Hz}$), 2.19-2.28 (1H), 3.25 (1H, dd, $J=4.1, 12.0\text{Hz}$), 3.34 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.41 (1H, ddd, $J=5.4, 6.9, 14.1\text{Hz}$), 3.87-3.95 (2H), 4.24 (1H, d_{AB}, $J=11.1\text{Hz}$), 4.35 (1H, d_{AB}, $J=11.1\text{Hz}$), 4.52 (1H, dq, $J=2.6, 7.3\text{Hz}$), 7.24-7.62 (18H), 7.74 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.25 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$).

IR ν_{\max} (KBr): 3405, 3058, 1749, 1708, 1655, 1624, 1577, 1317, 1152 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{SO}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

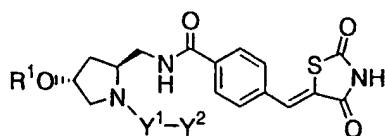
計算値 : C, 70.67; H, 4.97; N, 5.75; S, 4.39%.

実測値 : C, 70.75; H, 4.98; N, 5.68; S, 4.49%.

同様の手法で化合物 (A-2) ~ 化合物 (A-57) を合成した。その結果を

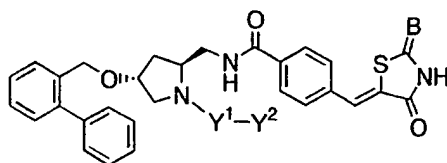
表 1 ～ 表 6 に示した。

表 1



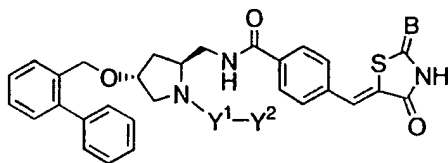
化合物 No.	R ¹	-Y ¹ -Y ²	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-1			4.24 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.78 (1H, s)
A-2			4.34 (1H, d _{AB} , J=11.8 Hz) 4.48 (1H, d _{AB} , J=11.8 Hz) 7.77 (1H, s)
A-3			4.41 (2H, s) 7.78 (1H, s)
A-4			4.41 (1H, d _{AB} , J=12.0 Hz) 4.50 (1H, d _{AB} , J=12.0 Hz) 7.77 (1H, s)
A-5			4.35 (1H, d _{AB} , J=11.8 Hz) 4.46 (1H, d _{AB} , J=11.8 Hz) 7.78 (1H, s)
A-6			4.40 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.48 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.71 (1H, s)
A-7			4.41 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.47 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.70 (1H, s)
A-8			4.39 (1H, d _{AB} , J=11.0 Hz) 4.48 (1H, d _{AB} , J=11.0 Hz) 7.79 (1H, s)
A-9			4.34 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.45 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.80 (1H, s)
A-10			4.33 (1/2x1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.37 (1/2x1H, d _{AB} , J=11.7 Hz) 4.43 (1/2x1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.49 (1/2x1H, d _{AB} , J=11.7 Hz) 7.79 (1/2x1H, s) 7.82 (1/2x1H, s)

表 2



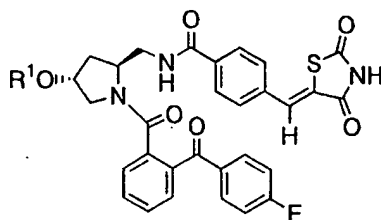
化合物 No.	$-Y^1-Y^2$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-11		O	(DMSO-d ₆) 4.33 (2H, s) 7.82 (1H, s)
A-12		O	4.22 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.82 (1H, s)
A-13	—	—	—
A-14		O	4.22 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.81 (1H, s)
A-15	—	—	—
A-16		O	4.25 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.77 (1H, s)
A-17		O	4.24 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.78 (1H, s)
A-18		O	4.25 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.79 (1H, s)
A-19		O	4.23 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.80 (1H, s)
A-20		S	4.25 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 7.58 (1H, s)

表 3



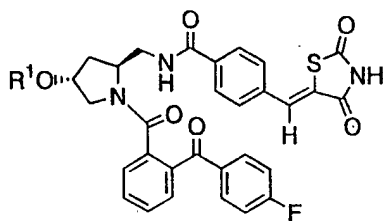
化合物 No.	$-Y^1-Y^2$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-21		O	4.22 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.78 (1H, s)
A-22		O	4.26 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.77 (1H, s)
A-23		O	4.25 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.77 (1H, s)
A-24		O	4.34 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.69 (1H, s)
A-25		O	4.23 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.69 (1H, s)
A-26		O	4.20 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.83 (1H, s)
A-27		S	2.30 (3H, s) 4.22 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.58 (1H, s)
A-28		S	4.26 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.37 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.56 (1H, s)

表 4



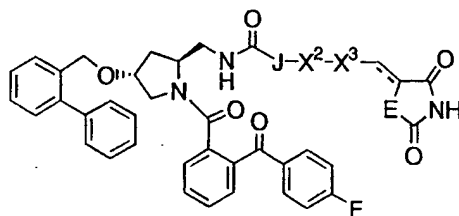
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-29		5.27 (1H, s) 7.78 (1H, s)
A-30		4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz)
A-31		4.42 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.51 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 7.78 (1H, s)
A-32		4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.9Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J = 11.9Hz) 7.78 (1H, s)
A-33		4.45 (1H, d _{AB} , J = 12.9Hz) 4.50 (1H, d _{AB} , J = 12.9Hz) 7.75 (1H, s)
A-34		4.36 (1H, d _{AB} , J = 12.5Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J = 12.5Hz) 7.77 (1H, s)
A-35		4.05 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 4.10 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 7.69 (1H, s)
A-36		4.30 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.39 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz)
A-37		4.38 (1H, d _{AB} , J = 11.6Hz) 4.49 (1H, d _{AB} , J = 11.6Hz) 7.76 (1H, s)
A-38		4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.76 (1H, s)

表 5



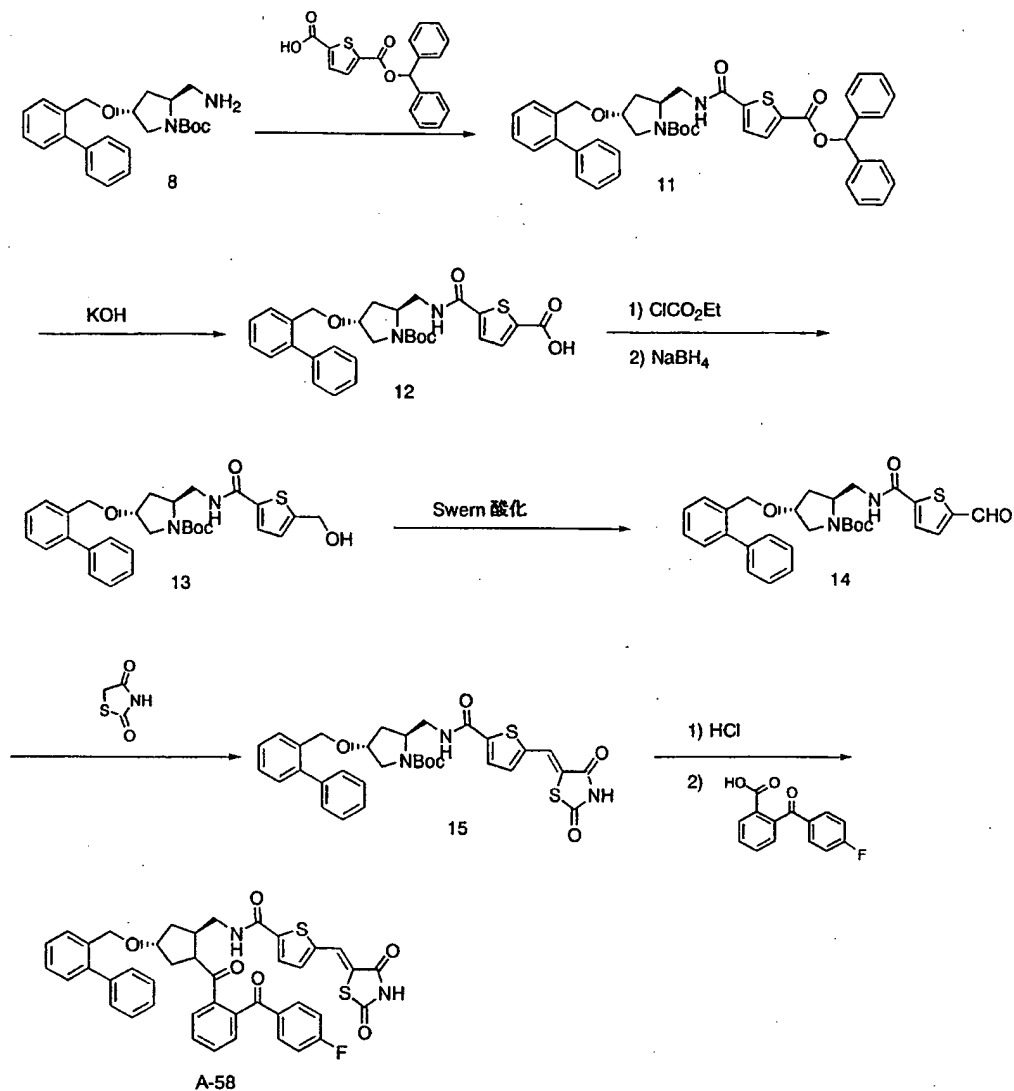
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-39		4.24 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 7.74 (1H, s)
A-40		4.62 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 4.73 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 7.75 (1H, s)
A-41		3.68 (3H, s) 7.75 (1H, s)
A-42		4.48 (1H, d _{AB} , J = 12.0Hz) 4.56 (1H, d _{AB} , J = 12.0Hz) 7.70 (1H, s)
A-43		4.51 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.63 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 7.78 (1H, s)
A-44		4.20 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.29 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.75 (1H, s)
A-45		4.20 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.75 (1H, s)
A-46		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.39 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.72 (1H, s)
A-47		4.29 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.40 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 7.77 (1H, s)
A-48		4.45 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 4.50 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 7.77 (1H, s)

表 6



化合物 No.		NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-49		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 6.69 (1H, dd, J = 11.4, 15.3Hz) 7.01 (1H, d, J = 15.3Hz)
A-50		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.60 (1H, s)
A-51		1.60-2.25 (4H, m), 2.69 (2H, m) 4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.46 (1H, m)
A-52		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 6.54 (1H, d, J = 12.6Hz) 7.75 (1H, s)
A-53		4.25 (1H, d _{AB} , J = 12.0Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 12.0Hz) 6.92 (1H, t, J = 7.5Hz)
A-54		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 6.64 (1H, s)
A-55		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 6.46 (1H, d, J = 14.4Hz)
A-56		4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 7.79 (1H, s) 8.03 (1H, s)
A-57		4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz)

実施例 58 (A-2 法)



(1) 8 → 11

実施例 1 で調整した化合物 (8) 1.16g (3.0mmol) のジメチルホルムアミド (30ml) 溶液にチオフエン-2,5-ジカルボン酸モノジフェニルメチルエステル 1.0g (3.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 450mg (3.3mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 640mg (3.3mmol) を室温で順次加え、17 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ 2 規定塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で

順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、1.51g (71%) の目的物（11）を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.70 (1H, m), 2.18 (1H, m), 3.10-3.40 (2H), 3.45-3.70 (2H), 3.90-4.05 (1H), 4.05-4.25 (1H), 4.35 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.42 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 7.05 (1H, s), 7.20-7.50 (20H), 7.79 (1H, d, J=4.0Hz), 8.75 (1H, m).

(2) 11 → 12

化合物（11）1.51g (2.15mmol)をメタノール(15ml)およびジメチルスルホキシド(5ml)に溶解し、1規定水酸化カリウム(4ml)を加え室温で17.5時間攪拌した。メタノールを減圧で留去して得られた残渣に水を加えて溶かし、エーテルで洗った。水層を2規定塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して1.16g (100%)の化合物（12）を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.79 (1H, m), 2.13 (1H, m), 3.20-3.45 (2H), 3.45-3.70 (2H), 3.90-4.05 (1H), 4.05-4.25 (1H), 4.34 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.41 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 7.20-7.60 (10H), 7.77 (1H, d, J=4.0Hz), 8.65 (1H, m).

(3) 12 → 13

化合物（12）1.15g (2.1mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながらトリエチルアミン(0.3ml)、クロロ炭酸エチル(0.2ml)を順次加え、同温度で1時間攪拌した。析出した塩を濾別し、濾液を水素化ホウ素ナトリウム0.24g(6.3mmol)の水懸濁液中に、室温で滴下し3.5時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。溶媒を減圧で留去して 1.11g (99%) のアルコール (13) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.65-1.80 (1H), 2.50 (1H, m), 3.10-3.40 (2H), 3.45-3.65 (2H), 3.90-4.25 (2H), 4.38 (2H, m), 4.82 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=3.8Hz), 7.25-7.50 (10H), 8.34(1H, m).

(4) 13 \rightarrow 14

オキサリクロリド 0.282ml(3.2mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、ジメチルスルホキシド 0.45ml(6.3mmol)ジクロロメタン(1ml)溶液を摂氏-78度で滴下した。10 分間同温度で攪拌した後、化合物 (13) 1.1g(2.1mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液を 15 分かけて滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、2 規定塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 \rightarrow 1 : 1) で精製し、0.91g (83%) の化合物 (14) を得た。

薄層クロマトグラフィー R_f = 0.4 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.60-1.80 (1H), 2.14 (1H, m), 3.10-3.40 (2H), 3.50-3.70 (2H), 3.98 (1H, m), 4.05-4.25 (1H), 4.39 (2H, m), 7.25-7.55 (9H), 7.58 (1H, d, J = 4.0Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.8Hz), 8.84(1H, m), 9.93 (1H, s).

(5) 14 \rightarrow 15

化合物 (14) 900mg (1.73mmol)のトルエン(20ml)溶液にチアゾリジンジオン 240mg (2.1mmol)、ピペリジンおよび酢酸のトルエン溶液(1M)をそれぞれ 0.17ml ずつ加え 16.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製し、610mg (57%) の目的物 (15) を得た。

薄層クロマトグラフィー R_f = 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

(6) 15 → A-58

上記化合物(15)を原料として、実施例1の化合物(9)から(A-1)を合成するのと同様にして、(A-58)を合成した。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.76-1.96 (1H), 2.14-2.32 (1H), 3.20-3.55 (3H), 3.70-4.19 (2H), 4.25 (1H, d_{AB}, J = 11.2Hz), 4.36 (1H, d_{AB}, J = 11.2Hz), 4.40-4.60 (1H), 7.08 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 4.0Hz), 7.20-7.70 (15H), 7.57 (1H, d, J = 4.0Hz), 7.79 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.18 (1H, m), 8.89 (1H, m).

IR ν_{max} (nujol) : 1747, 1706, 1597, 1293cm⁻¹.

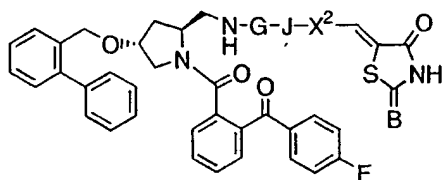
元素分析 C₄₁H₃₂N₃O₆S₂F · 0.5H₂O として

計算値 : C, 65.24; H, 4.41; N, 5.57; S, 8.50; F, 2.52%.

実測値 : C, 65.25; H, 4.49; N, 5.61; S, 8.64; F, 2.48%.

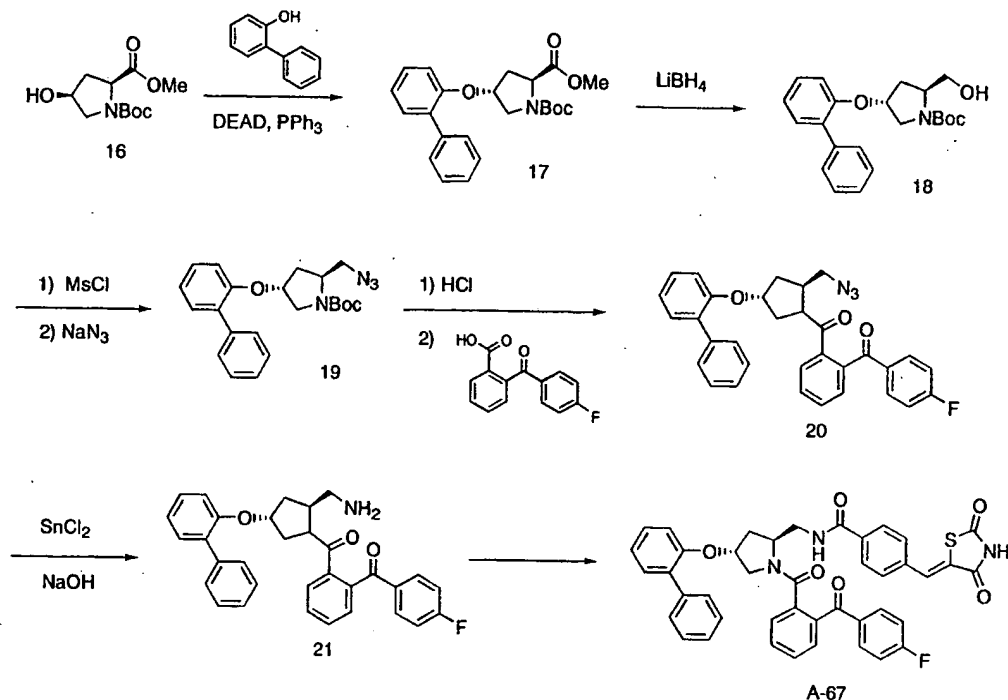
同様の手法で化合物(A-59)～化合物(A-66)を合成した。その結果を表7に示した。

表 7



化合物 No.	-G-J-X ² -	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-58		O	4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 7.89 (1H, s)
A-59		S	4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 7.70 (1H, s)
A-60		O	4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 7.71 (1H, s)
A-61		S	4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.39 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.50 (1H, s)
A-62		O	4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.0Hz) 4.39 (1H, d _{AB} , J = 11.0Hz)
A-63		S	4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.39 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz)
A-64		O	4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 6.76 (1H, d, J = 3.3Hz) 7.50 (1H, s)
A-65		O	4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 6.77 (1H, s)
A-66		O	4.24 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 6.92 (1H, d, J = 2.8Hz)

実施例 67 (A-3 法)



(1) 16 → 17

N-Boc-シス-4-ヒドロキシ-L-プロリン メチルエステル (16) 5.46g (22.26mmol)、2-フェニルフェノール 4.17g (24.50mmol)、およびトリフェニルホスフィン 6.60g (24.50mmol)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、氷冷下攪拌しながらアゾジカルボン酸ジエチルエステル 4.27g (24.52mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下した。室温で18時間攪拌した後溶媒を減圧留去し、残渣をエーテル (100ml) に溶解した。生じた結晶を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製して化合物 (17) を 6.19g (67%)得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.40(2/3x9H, s), 1.43 (1/3x9H, s), 1.97-2.18 (1H), 2.34-2.42 (1H), 3.56-3.87 (5H), 4.09-4.40 (1H), 4.82 (1H, br s), 6.94 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.22-7.51 (7H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 1747, 1694cm⁻¹.

元素分析 $C_{23}H_{27}NO_5 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値 : C, 69.19; H, 6.87; N, 3.51%.

実測値 : C, 69.13; H, 6.96; N, 3.63%.

(2) 17 → 18

化合物 (17) 6.04g (15.20mmol) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液に水素化ホウ素リチウム 497mg (22.82mmol) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液にメタノール (20ml) を加えて30分間攪拌し、酢酸エチル (300ml) を加えた。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧で留去して粗化合物 (18) を 6.37g (>100%) 得た。

IR ν_{\max} ($CHCl_3$) : 3361, 1670 cm^{-1} .

(3) 18 → 19

粗化合物 (18) を原料にして、実施例1の化合物 (4) から化合物 (5) の合成と同様にして化合物 (19) を98%の収率で得た。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.95-2.28 (2H), 3.11-4.18 (5H), 4.79 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2Hz$), 7.07 (1H, td, $J = 7.4, 1.2Hz$), 7.23-7.50 (7H).

IR ν_{\max} ($CHCl_3$) : 2107, 1686 cm^{-1} .

元素分析 $C_{22}H_{26}N_4O_3$ として

計算値 : C, 66.99; H, 6.64; N, 14.20%.

実測値 : C, 66.81; H, 6.83; N, 14.40%.

(4) 19 → 20

上記化合物 (19) を原料として、実施例1の化合物 (9) から (A-1) を合成するのと同様にして、化合物 (20) を合成した。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.06 (1H, ddd, $J = 14.0, 7.8, 4.8Hz$), 2.25 (1H, m), 3.33

(1H, dd, $J = 12.6, 2.8\text{Hz}$), 3.50 (2H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 3.62 (1H, dd, $J = 12.6, 5.0\text{Hz}$), 4.28 (1H, m), 4.70 (1H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 8.2, 0.8\text{Hz}$), 6.99-7.53 (14H), 7.76-7.90 (2H), 7.83 (2H, m).

IR ν_{\max} (CHCl_3): 2106, 1663, 1632, 1598cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{FO}_3$ として

計算値: C, 71.53; H, 4.84; N, 10.76; F, 3.65%.

実測値: C, 71.47; H, 4.99; N, 10.81; F, 3.88%.

(5) 20 → 21

上記化合物 (20) を原料として、実施例 1 の化合物 (7) から (8) を合成するのと同様にして、化合物 (21) を合成した。

IR ν_{\max} (CHCl_3): 1661, 1627, 1599cm^{-1} .

(6) 21 → A-67

上記化合物 (21) を原料として、実施例 1 の化合物 (8) から (9) を合成するのと同様にして、化合物 (A-67) を合成した。

NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.01 (1H, m), 2.51 (1H, m), 3.38-3.65 (3H), 3.92 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.74 (1H, br s), 6.86 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.95-7.13 (4H), 7.21-7.64 (12H), 7.69-7.92 (2H), 7.81 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.23 (1H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 8.73 (1H, br s).

IR ν_{\max} (CHCl_3): 2106, 1663, 1632, 1598cm^{-1} .

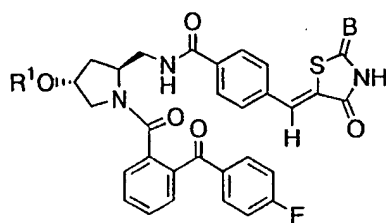
元素分析 $\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{FO}_6\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 68.99; H, 4.49; N, 5.75; F, 2.60; S, 4.39%.

実測値: C, 69.02; H, 4.77; N, 5.72; F, 2.67; S, 4.24%.

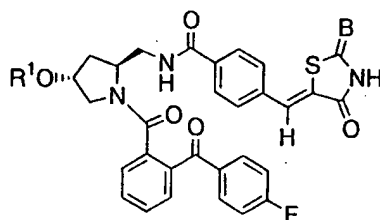
同様の手法で化合物 (A-68) ~ 化合物 (A-141) を合成した。その結果を表 8 ~ 表 15 に示した。

表 8



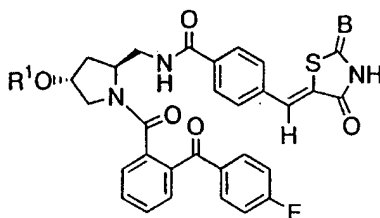
化合物 No.	R^1	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-67		O	7.81 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.1Hz) 8.73 (1H, s)
A-68		S	7.60 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.4Hz) 9.77 (1H, s)
A-69		O	6.89 (1H, d, J = 8.7Hz) 7.78 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-70		O	6.89 (1H, d, J = 8.7Hz) 7.80 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-71		O	7.78 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.6Hz) 9.14 (1H, s)
A-72		S	7.57 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.2Hz) 10.17 (1H, s)
A-73		O	6.67 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.06 (2H, t, J = 8.6Hz) 7.79 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz)
A-74		S	6.67 (1H, d, J = 7.4Hz) 7.06 (2H, t, J = 8.6Hz) 7.59 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.2Hz)
A-75		O	1.39 (9H, s) 7.81 (1H, s) 8.01 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-76		O	6.64 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.81 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.4Hz)

表 9



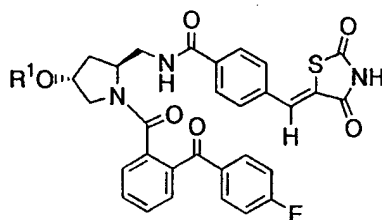
化合物 No.	R ¹	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-77		O	6.48 (1H, d, J = 8.2Hz) 7.79 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-78		S	6.46 (1H, d, J = 8.4Hz) 6.70 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.56 (1H, s)
A-79		O	7.78 (1H, s) 7.97 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.2Hz) 8.30 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-80		S	7.56 (1H, s) 7.97 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.31 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-81		O	6.74 (1H, d, J = 7.9Hz) 7.79 (1H, s) 7.88 (1H, d, J = 8.2Hz) 8.00 (2H, d, J = 8.2Hz)
A-82		O	6.96 (1H, d, J = 16.5Hz) 7.04 (1H, d, J = 16.5Hz) 7.76 (1H, s)
A-83		O	3.96 (2H, s) 7.77 (1H, s)
A-84		O	7.06 (2H, dd, J = 8.7, 8.1Hz) 7.20 (1H, s) 7.74 (1H, s)
A-85		O	7.78 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz) 8.29 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-86		O	7.81 (1H, s) 7.96 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.23 (1H, t, J = 4.8Hz)

表 10



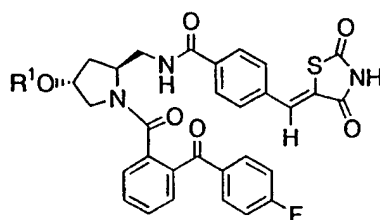
化合物 No.	R ¹	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-87		O	2.92 (6H, s) 7.78 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.29 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-88		S	2.92 (6H, s) 7.57 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz) 8.29 (1H, t, J = 5.0Hz)
A-89		O	7.78 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.29 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-90		O	5.75 (1H, s) 7.77 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.27 (1H, t, J = 5.0Hz)
A-91		O	3.28 (3H, s) 7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.27 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-92		O	5.93 (1H, d, J = 8.2Hz) 6.65 (1H, d, J = 8.2Hz) 7.80 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.28 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-93		O	7.06 (2H, t, J = 8.7Hz) 7.80 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-94		O	7.00 (2H, t, J = 8.1Hz) 7.92 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-95		O	7.02 (2H, t, J = 8.6Hz) 7.77 (1H, s) 7.95 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-96		O	7.00 (1H, s) 7.77 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.1Hz)

表 11



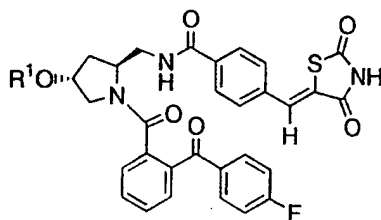
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-97		2.13 (3H, s) 7.76 (1H, s) 7.93 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-98		3.83 (3H, s) 7.78 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-99		3.86 (3H, s) 7.76 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-100		1.12 (3H, d, J = 6.9Hz) 1.21 (3H, d, J = 6.9Hz) 7.77 (1H, s)
A-101		5.99 (1H, d, J = 1.5Hz) 6.01 (1H, d, J = 0.9Hz) 7.77 (1H, s)
A-102		5.88 (1H, d, J = 1.5Hz) 6.06 (1H, d, J = 1.2Hz) 7.76 (1H, s)
A-103		7.75 (1H, s) 7.91 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-104		1.22 (3H, d, J = 6.9Hz) 1.27 (3H, d, J = 6.6Hz) 7.77 (1H, s)
A-105		8.66 (1H, dd, J = 5.0, 1.7Hz) 8.86 (1H, d, J = 2.1Hz)
A-106		6.78 (1H, dd, J = 7.8, 3.2Hz) 7.77 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1Hz)

表 12



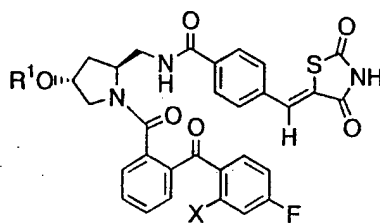
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-107		3.76 (3H, s) 6.67 (1H, d, J = 6.9Hz) 6.82 (1H, d, J = 8.4Hz) 7.76 (1H, s)
A-108		2.41 (3H, s) 6.84 (1H, d, J = 7.2Hz) 7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-109		6.86 (1H, d, J = 8.1Hz) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-110		1.41 (3H, t, J = 6.9Hz) 6.85 (1H, d, J = 7.5Hz) 7.78 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-111		6.89 (1H, d, J = 8.4Hz) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz) 8.36 (1H, t, J = 2.0Hz)
A-112		6.88 (1H, d, J = 8.1Hz) 7.96 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-113		6.88 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.94 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-114		7.76 (1H, s)
A-115		1.05 (3H, d, J = 6.9Hz) 6.84 (1H, t, J = 7.7Hz)
A-116		3.77 (3H, s) 7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1Hz)

表 13



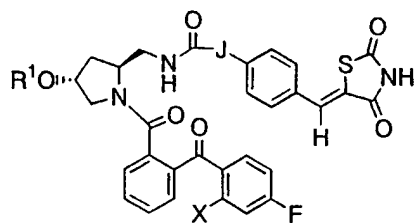
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-117		3.83 (3H, s) 7.79 (1H, s) 7.90 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-118		3.88 (3H, s) 7.77 (1H, s)
A-119		7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.5Hz)
A-120		0.97 (3H, d, J = 6.6Hz) 1.26 (3H, d, J = 6.6Hz) 3.79 (3H, s) 7.91 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-121		1.07 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.16 (3H, d, J = 6.0Hz) 7.77 (1H, s) 7.93 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-122		1.17 (3H, d, J = 6.0Hz) 1.22 (3H, d, J = 6.0Hz) 3.81 (3H, s) 7.76 (1H, s) 7.89 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-123		0.87 (3H, d, J = 6.6Hz) 0.88 (3H, d, J = 6.6Hz) 7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-124		0.95 (3H, d, J = 6.6Hz) 0.96 (3H, d, J = 6.6Hz) 7.77 (1H, s) 7.91 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-125		1.01 (3H, d, J = 6.3Hz) 7.75 (1H, s)

表 1 4



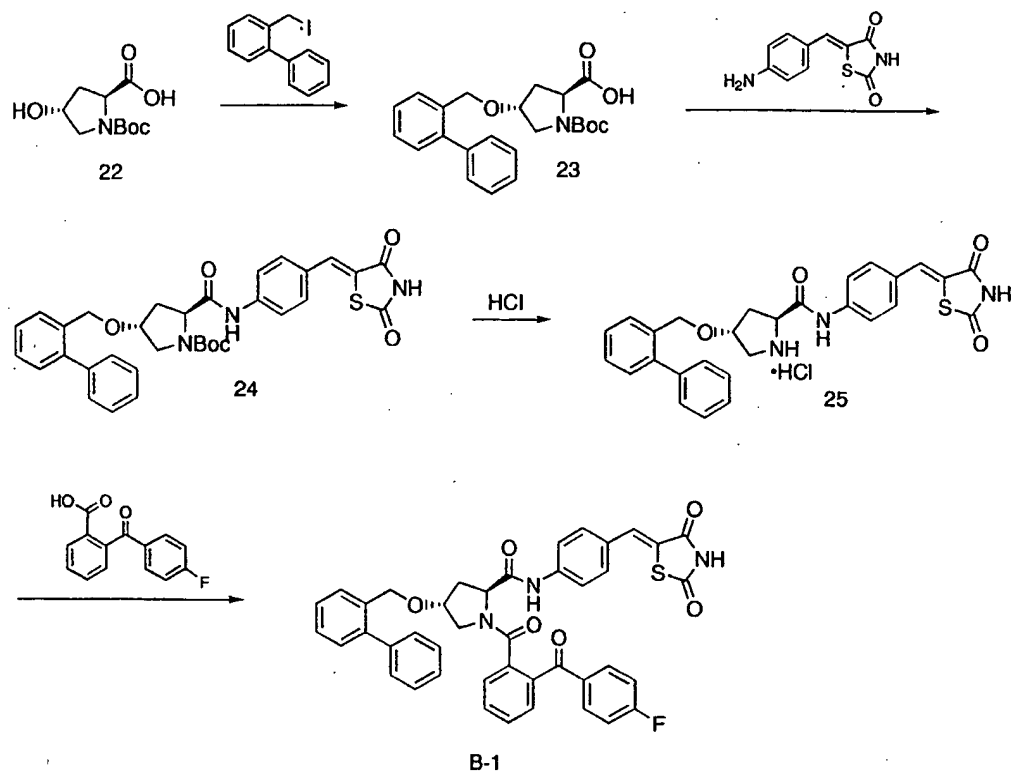
化合物 No.	R ¹	X	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-126		H	7.77 (1H, s)
A-127		H	1.35 (3H, t, J = 6.9Hz) 3.99 (2H, q, J = 6.9Hz) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-128		H	1.38 (3H, t, J = 6.9Hz) 4.05 (2H, q, J = 6.9Hz) 7.77 (1H, s) 7.90 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-129		H	7.77 (1H, s)
A-130		H	7.76 (1H, s) 7.90 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-131		F	0.86 (3H, d, J = 6.6Hz) 0.87 (3H, q, J = 6.6Hz) 7.78 (1H, s) 8.03 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-132		F	7.93 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-133		F	7.78 (1/2x1H, s) 7.79 (1/2x1H, s)
A-134		F	3.76 (3H, s) 7.15 (1H, dd, J = 7.8, 1.5Hz) 7.78 (1H, s) 8.04 (2H, d, J = 8.1Hz)

表 1 5



化合物 No.	R ¹	X	J	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-135		F	—	3.87 (3H, s) 7.78 (1H, s)
A-136		H	—	2.70 (3H, s) 4.48 (1H, d, J = 11.8 Hz) 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz)
A-137		H		6.57 (1H, d, J = 15.8 Hz) 7.78 (1H, s)
A-138		H	—	1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz) 7.80 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz)
A-139		H	—	1.30 (3H, d, J = 6.0 Hz) 1.31 (3H, d, J = 6.0 Hz) 7.78 (1H, s) 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz)
A-140		H	—	1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.36 (3H, d, J = 6.3 Hz) 7.76 (1H, s)
A-141		H	—	7.77 (1H, s) 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 142 (B-1 法)



(1) 22 → 23

N-Boc-4-ヒドロキシ-L-プロリン (22) を原料として、実施例 1 の化合物 (7) の合成と同様にして化合物 (23) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 2.02-2.42 (2H), 3.30-3.62 (2H), 4.01 (1H, m), 4.24-4.50 (3H), 7.23-7.55 (9H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 1757, 1722, 1696, 1621 cm⁻¹.

元素分析 C₂₃H₂₇NO₅ として

計算値 : C, 69.50; H, 6.85; N, 3.52%.

実測値 : C, 69.77; H, 6.71; N, 3.72%.

(2) 23 → 24

上記化合物 (23) を原料として、実施例 1 の化合物 (9) の合成と同様にし

て化合物 (24) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.85-2.00 (1H), 2.30-2.60 (1H), 3.40-3.55 (2H), 4.05-4.22 (1H), 4.40 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 4.44 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 7.20-7.80 (14H), 9.08 (1H, br s), 9.77 (1H, br s).

IR ν_{\max} (Nujol) : 1741, 1703, 1589cm⁻¹.

(3) 24 → B-1

上記化合物 (24) を原料として、実施例 1 の化合物 (10) の合成と同様に
してアミン塩酸塩 (25) を得た。次いでこの塩酸塩 (25) を原料として、実
施例 1 の化合物 (A-1) の合成と同様にして化合物 (B-1) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.21-2.40 (1H), 2.43-2.59 (1H), 3.39 (2H, d, J=3.8Hz),
4.00-4.12 (1H), 4.29 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 4.42 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 4.93 (1H, dd,
J=5.8, 8.4Hz), 7.11 (2H, m), 7.24 (15H, m), 7.76 (1H, s), 7.74-7.87 (4H, m), 8.68
(1H, s), 9.43 (1H, s).

IR ν_{\max} (Nujol) : 1740, 1704, 1619, 1596cm⁻¹.

MS (m/z) : 726 ([MH]⁺).

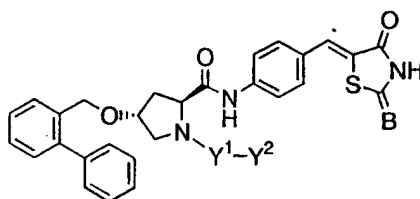
元素分析 C₄₂H₃₂N₃FSO₆·0.4H₂O として

計算値 : C, 68.82; H, 4.51; N, 5.73; F, 2.59; S, 4.37%.

実測値 : C, 68.86; H, 4.67; N, 5.76; F, 2.52; S, 4.25%.

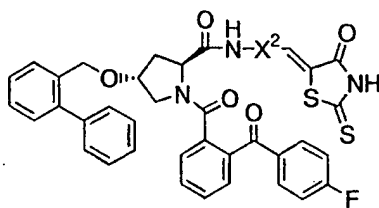
同様の手法で化合物 (B-2) ~ 化合物 (B-7) を合成した。その結果を表
16 および表 17 に示した。

表 16



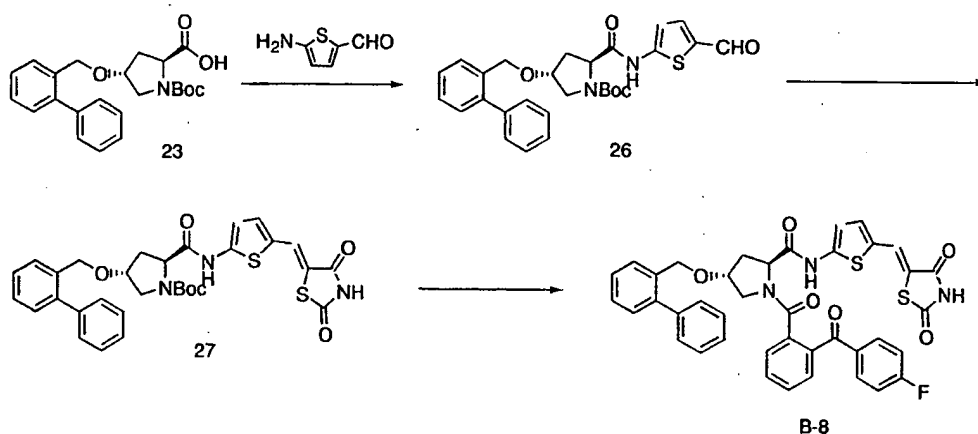
化合物 No.	$-Y^1-Y^2$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
B-1		O	4.29 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 7.76 (1H, s)
B-2		S	4.29 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.58 (1H, s)
B-3		O	4.29 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.77 (1H, s)
B-4		S	4.30 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 7.56 (1H, s)
B-5		O	2.40 (3H, s) 4.28 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 7.78 (1H, s)
B-6		S	2.41 (3H, s) 4.28 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 7.58 (1H, s)

表 17



化合物 No.	$-X^2-$	NMR (CDCl ₃) δ ppm
B-7		4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.2 Hz) 4.44 (1H, d _{AB} , J = 11.2 Hz) 7.74 (1H, s)

実施例 149 (B-2法)



(1) 23 → 26

実施例 149 で述べた化合物 (23) 826mg (2.08mmol) および 2-アミノチオフエン-5-カルバルデヒド 240mg (1.89mmol) のクロロホルム (50ml) 溶液に氷冷下攪拌しながらトリエチルアミン 0.82ml (5.88mmol) を加え、次いで 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム クロリド (DMC) 479mg (2.83mmol) を加え、4 時間室温で攪拌した。反応液を 2 規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、化合物 (26) を 498mg (52%) 得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 2.03 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.44 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.40 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.45 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.56 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.23-7.53 (11H), 9.76 (1H, s), 10.89 (1H, s).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 3234, 1695, 1658, 1599cm⁻¹.

FAB-MS (m/z) : 507 ([MH]⁺).

(2) 26 → 27

上記化合物 (26) を原料として、実施例 58 の化合物 (15) の合成と同様にして、化合物 (27) を合成した。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.51 (9H, s), 2.21 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.25-7.54 (9H), 7.82 (1H, s), 10.18 (1H, br s), 10.97 (1H, s).

IR ν_{max} (CHCl_3) : 3394, 3220, 1733, 1690, 1665, 1595cm^{-1} .

FAB-MS (m/z) : 605 (M^+).

(3) 27 \rightarrow B-8

上記化合物 (27) を原料として、実施例1の化合物 (9) から化合物 (A-1) を合成するのと同様にして化合物 (B-8) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.32 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.39 (2H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 4.05 (1H, m), 4.31 (1H, d_{AB} , $J=11.1\text{Hz}$), 4.42 (1H, d_{AB} , $J=11.1\text{Hz}$), 4.98 (1H, dd, $J=5.8, 8.6\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.08-7.70 (16H), 7.85 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.46 (1H, s).

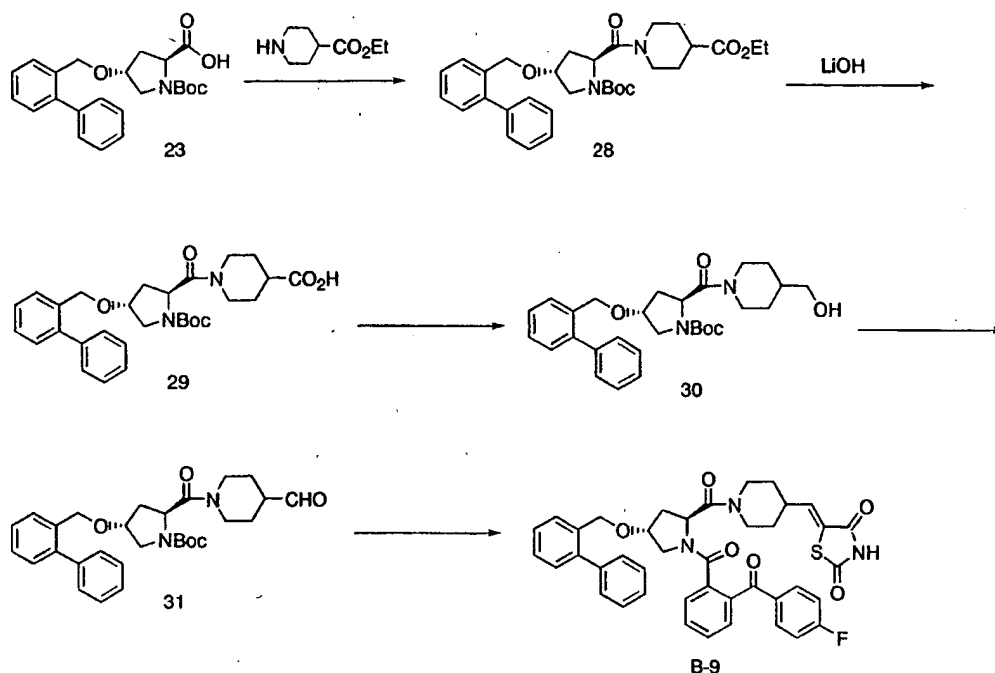
IR ν_{max} (CHCl_3) : 3308, 1737, 1697, 1651, 1597cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_6 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 64.69; H, 4.23; N, 5.66; F, 2.56; S, 8.64%.

実測値 : C, 64.77; H, 4.38; N, 5.69; F, 2.52; S, 8.63%.

実施例150 (B-2法)



(1) 23 → 28

実施例 142 で述べた化合物 (23) およびピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを原料にして、実施例 1 の化合物 (9) の合成と同様にして、化合物 (28) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.26 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.38-1.45 (9H), 1.53-1.79 (2H), 1.84-2.02 (3H), 2.03-2.25 (1H), 2.46-2.60 (1H), 2.75-2.91 (1H), 2.99-3.27 (1H), 3.43-3.95 (3H), 4.00-4.15 (1H), 4.15 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26-4.46 (3H), 4.60-4.79 (1H), 7.24-7.52 (9H).

IR ν_{max} (Film) : 1730, 1698, 1655 cm^{-1} .

(2) 28 → 30

上記化合物 (28) 4.20g(7.83mmol)のメタノール(100ml)溶液に水酸化リチウム一水和物1.20g(28.6mmol)を加え、室温で30時間攪拌した。反応液に2規定塩酸(15ml)を加え、メタノールを減圧で留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶

かし、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた粗化合物(29)を、実施例58の化合物(13)の合成と同様に処理して化合物(30)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.00-1.29 (2H), 1.37-1.45 (9H), 1.68-1.99 (4H), 2.04-2.26 (1H), 2.50-2.67 (1H), 2.89-3.19 (1H), 3.43-3.69 (4H), 3.79-4.17 (2H), 4.30-4.47 (2H), 4.51-4.79 (2H), 7.26-7.52 (9H).

IR ν_{\max} (KBr) : 3437, 1698, 1645cm⁻¹.

(3) 30 → 31

上記化合物(30)を原料にして実施例58の化合物(14)の合成と同様にして化合物(31)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.40 (1/2x9H, s), 1.44 (1/2x9H, s), 1.49-1.71 (2H), 1.83-2.26 (4H), 2.43-2.59 (1H), 2.83-3.35 (2H), 3.44-4.17 (4H), 4.18-4.35 (1H), 4.34 (1/2x1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.38 (1/2x2H, s), 4.44 (1/2x1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.60-4.79 (1H), 7.26-7.52 (9H), 9.63-9.71(1H).

IR ν_{\max} (KBr) : 3432, 1725, 1698, 1655cm⁻¹.

元素分析 C₂₉H₃₆N₂O₅·0.5H₂O として

計算値 : C, 69.44; H, 7.43; N, 5.58%.

実測値 : C, 69.50; H, 7.30; N, 5.66%.

(3) 31 → B-9

上記化合物(31)を原料にして実施例58の化合物(A-58)の合成と同様にして化合物(B-9)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.23-1.73 (3H), 1.73-2.50 (4H), 2.58-2.90 (1H), 3.01-3.28 (1H), 3.39-3.69 (2H), 3.90-4.17 (2H), 4.28-4.59 (3H), 4.70-4.77 (1/5x1H), 4.95-5.08 (4/5x1H), 6.57 (1/5x1H, d, J = 9.7Hz), 6.75-6.90 (4/5x1H),

6.94 (1/5x2H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.02-7.12 (4/5x2H), 7.23-7.65(13H), 7.68-7.75 -- (1/5x2H), 7.79-7.88 (4/5x2H), 8.50-8.62 (1/2x1H), 9.18 (1/2x1H, br s).

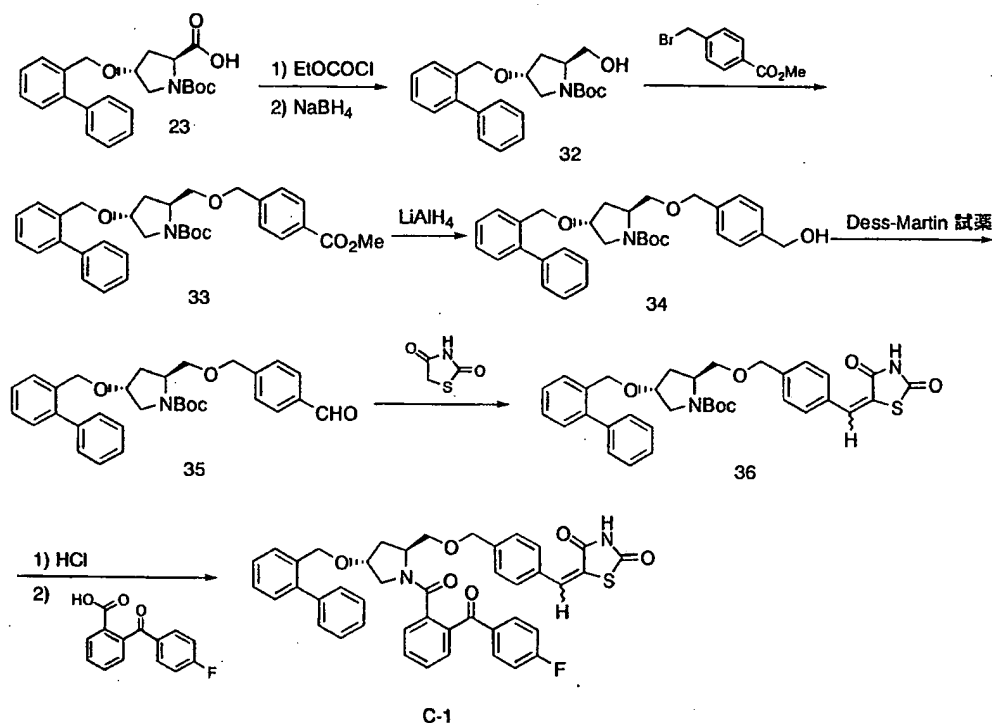
IR ν_{max} (KBr) : 3438, 3118, 1748, 1708, 1635, 1597 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{SFO}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 67.92; H, 5.12; N, 5.80; S, 4.42; F, 2.62%.

実測値 : C, 67.86; H, 5.01; N, 5.73; S, 4.44; F, 2.56%.

実施例 151 (C 法)



(1) 23 → 32

上記化合物 (23) 2g (5.03mmol) およびトリエチルアミン 0.7ml (5.02mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液にクロロ炭酸エチル 0.75ml (7.88mmol) を氷冷下撹拌しながら加え、同温度で 5 時間撹拌した。析出物を濾別して得られた濾液を、水素化ホウ素ナトリウム 0.57g (5.1mmol) の水 (10ml) 懸濁液に氷冷下撹拌しながら滴下した。反応混合物を室温にし 2 時間撹拌した後、酢酸エチ

ル-2 規定塩酸に分配し酢酸エチル層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して 1.93g (100%) の粗化合物 (32) を得た。

(2) 32 → 33

上記粗化合物 (32) 1.33g (3.47mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム 140mg (3.5mmol) を氷冷下攪拌しながら加え、同温度で 30 分間攪拌した。次いで 4-プロモメチル安息香酸メチル 790mg (3.54mmol) を同温度で攪拌しながら加え、室温にして 24 時間攪拌した。反応後、酢酸エチル-2 規定塩酸に分配し酢酸エチル層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、480mg (26%) の目的物を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.90-2.15 (2H), 3.25-3.75 (4H), 3.91 (3H, s), 3.95-4.20 (2H), 4.38 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.20-7.55 (11H), 8.00 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

IR ν_{max} (Film) : 1721, 1694, 1613, 1395, 1279, 1108, 755 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_6 \cdot 0.3\text{C}_6\text{H}_6$ として

計算値 : C, 73.14; H, 7.05; N, 2.52%.

実測値 : C, 73.01; H, 7.10; N, 2.61%.

(3) 33 → 34

水素化リチウムアルミニウム 34mg (0.9mmol) のエーテル (5ml) 懸濁液に、窒素気流下攪拌しながら、上記化合物 (33) 480mg (0.90mmol) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液を室温で滴下して 1.5 時間攪拌した。反応後、酢酸エチル-2 規定塩酸に分配し酢酸エチル層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して

410mg (91.1%) の油状化合物 (34) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.65-1.80 (2H), 1.90-2.15 (1H), 3.30-3.80 (4H), 3.80-4.20 (2H), 4.36 (2H, m), 4.49 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.20-7.60 (13H).

(4) 34 \rightarrow 35

デスーマーチン試薬 510mg (1.20mmol) のジメチルスルホキシド (4ml) 溶液に、上記化合物 (34) 410mg (0.81mmol) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液を室温で滴下し 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30ml) で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して 390mg (95.1%) の油状化合物 (35) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.50-1.65 (1H), 1.95-2.15 (1H), 3.30-3.80 (4H), 3.80-4.20 (2H), 4.38 (2H, m), 4.54 (2H, s), 7.20-7.55 (11H), 7.84 (2H, d, J=8.0Hz), 10.00 (1H, s).

(5) 35 \rightarrow 36

上記化合物 (35) 390mg (0.78mmol) のトルエン (12ml) 溶液に、2,4-チアゾリジンジオン 100mg (0.85mmol)、1M-ピペリジン (トルエン溶液) 78 μ l (0.078mmol)、1M-酢酸 (トルエン溶液) 78 μ l (0.078mmol) を加え、24 時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、267mg (57.2%) の目的物 (36) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.50-1.70 (1H), 1.95-2.20 (1H), 3.10-3.75 (4H), 3.90-4.20 (2H), 4.38 (2H, m), 4.54 (2H, s), 7.20-7.55 (13H), 7.83 (1H, s), 8.73 (1H, br s).

(6) 36 \rightarrow C-1

上記化合物 (36) を原料として、実施例 1 の化合物 (9) から化合物 (A-1) を合成したのと同様にして、化合物 (C-1) を合成した。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.05-2.25 (2H), 3.20-3.60 (4H), 3.95-4.10 (1H), 4.27 (1H, d_{AB} , $J=11.2\text{Hz}$), 4.33 (1H, d_{AB} , $J=11.2\text{Hz}$), 4.34-4.58 (3H), 7.03 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.81 (1H, br s).

IR ν_{\max} (Nujol) : 1744, 1706, 1662, 1598 cm^{-1} .

MS (m/z) : 727 ($[\text{MH}]^+$).

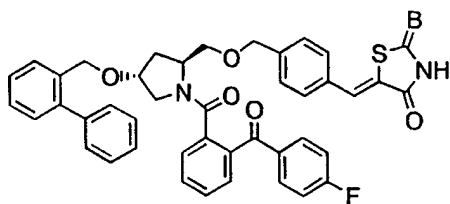
元素分析 $\text{C}_{49}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{FSO}_6 \cdot 0.3\text{C}_6\text{H}_{14} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 70.98; H, 5.29; N, 3.70; F, 2.51; S, 4.23%.

実測値 : C, 70.94; H, 5.35; N, 3.79; F, 2.63; S, 4.21%.

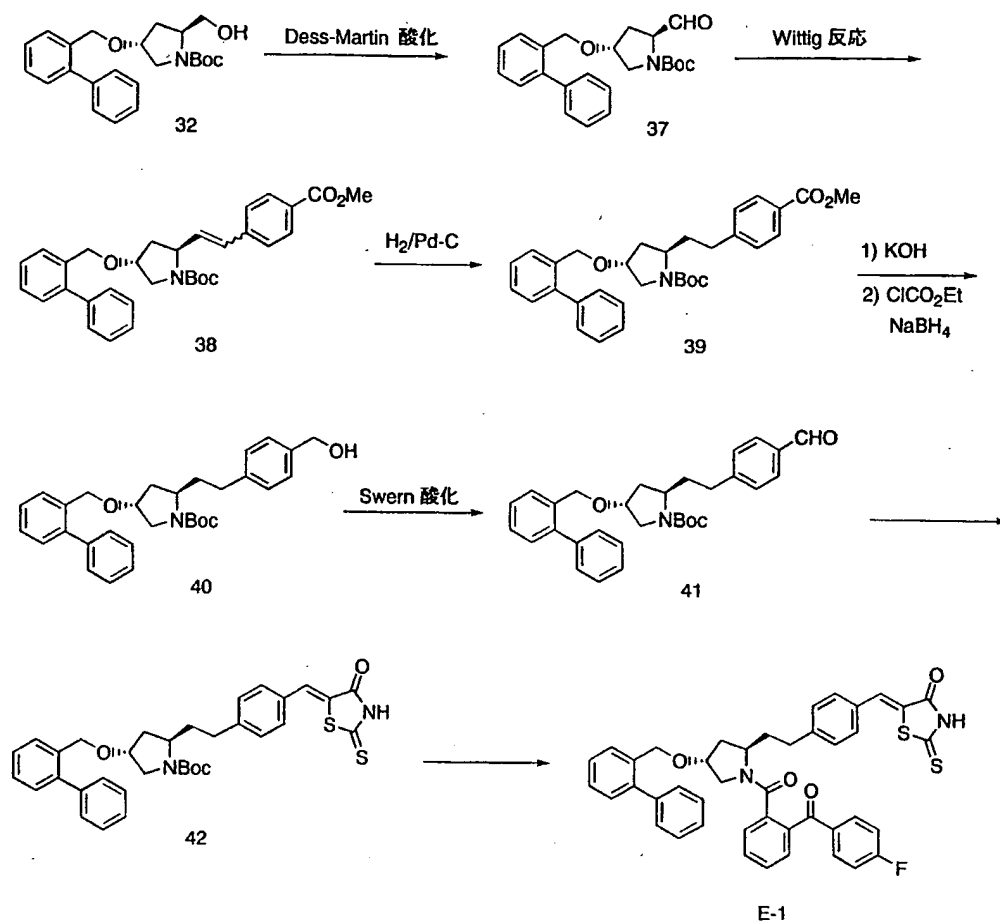
同様の手法で化合物 (C-2) を合成した。その結果を表 18 に示した。

表 18



化合物 No.	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
C-1	O	4.27 (1H, d _{AB} , J=11.2Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.2Hz) 7.81 (1H, s)
C-2	S	4.27 (1H, d _{AB} , J=11.4Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J=11.4Hz) 7.61 (1H, s)

実施例 153 (E-1 法)



(1) 32 → 37

実施例 151 に記載した、化合物 (32) を原料にして、実施例 151 の化合物 (35) の合成と同様にして、化合物 (37) を得た。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.43 and 1.46 (9H, each s), 1.70-1.95 (1H), 1.95-2.20 (1H), 3.40-3.75 (2H), 3.90-4.30 (2H), 4.40 (2H, s), 7.20-7.40 (9H), 9.39 and 9.50 (1H, each d, $J = 3.8$ and 3.6 Hz).

IR ν_{max} (Film) : 1737, 1697, $1395cm^{-1}$.

元素分析 $C_{23}H_{27}NO_4 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値 : C, 71.74; H, 7.17; N, 3.64%.

実測値 : C, 71.83; H, 7.24; N, 3.53%.

(2) 37 → 38

上記化合物 (37) 3.00g(7.9mmol)をエタノール(60ml)に溶解し、4-メトキシカルボニルベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド7.70g(15.7mmol)、トリエチルアミン3.3ml(23.7mmol)を加え、6時間30分加熱還流した。エタノールを減圧で留去した後、酢酸エチル-2規定塩酸に分配し、有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して目的物(38) 3.0g(74%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.34 and 1.40 (9H, each s), 1.70-1.95 (1H), 2.10-2.35 (1H), 3.30-3.75 (2H), 3.90-4.10 (1H), 3.91 and 3.92 (3H, each s), 4.10-4.95 (3H), 5.50-6.50 (2H), 7.20-7.40 (11H), 7.97 and 7.99 (2H, each d, J = 8.2Hz).

元素分析 C₃₂H₃₅NO₅·0.2C₆H₆ として

計算値 : C, 75.34; H, 6.89; N, 2.65%.

実測値 : C, 75.31; H, 7.10; N, 2.74%.

(3) 38 → 39

上記化合物 (38) 2.98g(5.80mmol)のメタノール(30ml)溶液に、5%パラジウム-炭素0.3gを加え常圧で接触還元した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して目的物(39) 2.35g(86%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.60-1.80 (2H), 1.95-2.30 (2H), 2.50-2.70 (2H), 3.20-3.80 (3H), 3.90 (3H, s), 3.90-4.05 (1H), 4.37 (2H, br s), 7.15-7.55 (11H), 7.94 (2H, d, J = 8.2Hz).

IR ν_{\max} (Film) : 1720, 1692, 1395, 1280 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ として

計算値 : C, 74.53; H, 7.23; N, 2.72%.

実測値 : C, 74.80; H, 7.29; N, 2.63%.

(4) 39 \rightarrow 40

上記化合物 (39) を原料にして、実施例 58 の化合物 (11) から (13) を合成するのと同様にして、化合物 (40) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.60-1.90 (2H), 1.95-2.35 (2H), 2.54 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.35-4.05 (3H), 4.37 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.05-7.55 (13H).

IR ν_{\max} (Film) : 3431, 1691, 1402 cm^{-1} .

(5) 40 \rightarrow 41

上記化合物 (40) を原料にして、実施例 58 の化合物 (14) の合成と同様にして、化合物 (41) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.60-1.85 (2H), 1.95-2.30 (2H), 2.64 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.35-4.05 (3H), 4.38 (2H, m), 7.25-7.55 (11H), 7.79 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 9.97 (1H, s).

(6) 41 \rightarrow 42

上記化合物 (41) を原料にして、実施例 58 の化合物 (15) の合成と同様にして、化合物 (42) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.67-1.81 (2H), 2.00-2.13 (2H), 2.53-2.67 (2H), 3.23-3.55 (2H), 3.96 (2H, m), 4.38 (2H, br s), 7.30-7.61 (14H).

IR ν_{\max} (Nujol) : 1717, 1692 cm^{-1} .

元素分析 $C_{34}H_{36}N_2O_4S_2 \cdot 0.8H_2O$ として

計算値 : C, 66.38; H, 6.16; N, 4.55; S, 10.42%.

実測値 : C, 66.15; H, 6.15; N, 4.88; S, 10.31%.

(7) 4 2 \rightarrow E - 1

上記化合物 (4 2) を原料にして、実施例 1 の化合物 (9) から化合物 (A - 1) を合成するのと同様にして、化合物 (E - 1) を得た。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.88-2.00 (1H), 2.11-2.21 (1H), 3.27 (2H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.76 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.93 (1H, s), 4.23-4.29 (3H), 7.02 (3H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.21-7.60 (20H), 7.78-7.83 (2H).

IR ν_{max} (KBr) : 1717, 1661, 1630 cm^{-1} .

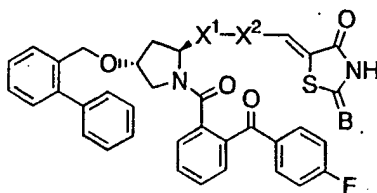
元素分析 $C_{43}H_{35}N_2O_4S_2F \cdot 0.6C_6H_{14} \cdot 0.8H_2O$ として

計算値 : C, 70.72; H, 5.83; N, 3.49; S, 8.00; F, 2.37%.

実測値 : C, 70.62; H, 5.91; N, 3.61; S, 7.99; F, 2.30%.

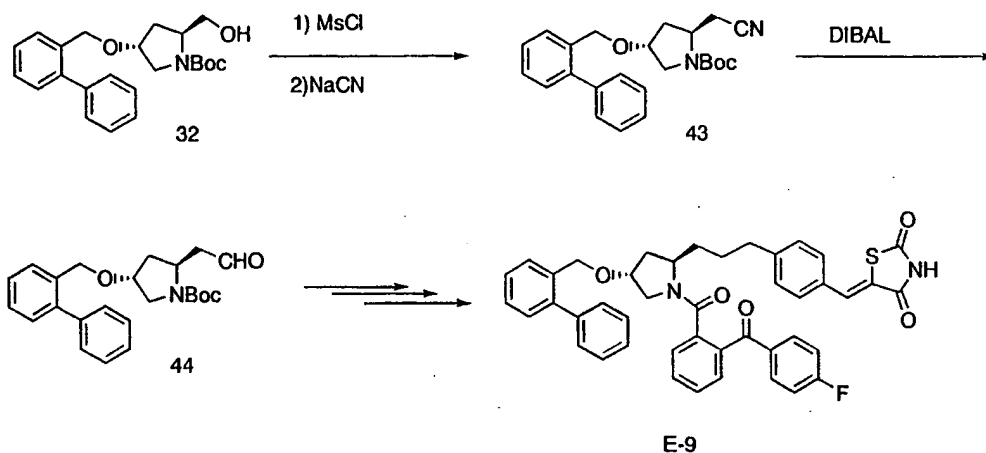
同様の手法で化合物 (E - 2) ~ 化合物 (E - 8) を合成した。その結果を表 19 に示した。

表 19



化合物 No.	$-X^1-X^2-$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
E-1		S	3.27 (2H, d, J=3.3 Hz) 3.76 (1H, t, J=6.6 Hz)
E-2		O	4.27 (2H, m) 7.80 (1H, s)
E-3		S	1.80-1.93 (1H, m) 7.73-7.88 (2H, m)
E-4		O	4.28-4.54 (2H, m) 7.50-7.63 (2H, m)
E-5		S	4.41 (1H, d _{AB} , J=15.3 Hz) 4.48 (1H, d _{AB} , J=16.2 Hz)
E-6		O	4.33-4.52 (2H, m) 7.76-7.78 (7H, m)
E-7		S	4.36 (1H, s) 4.44 (1H, s) 7.76-7.88 (1H, m)
E-8		O	1.81-1.92 (1H, m) 4.33-4.43 (2H, m) 7.74-7.86 (2H, m)

実施例 161 (E-2法)



(1) 32 → 43

実施例 151 で述べた化合物 (32) 17.5g の塩化メチレン (120ml) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (9.54ml)、塩化メタンスルホニル (4.24ml) を加え、30 分間攪拌した。反応液を水-酢酸エチルにあげ、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (100ml) に溶かし、室温で青酸ナトリウム (3.35g) を加えて摂氏 70 度で 6 時間攪拌した。反応液を冷却した後、水-酢酸エチルにあげ、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 (43) 16.2g (90%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.80-2.36 (2H), 2.55-3.20 (2H), 3.28-3.85 (2H), 3.93-4.12 (2H), 4.36 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.41 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 7.23-7.53 (9H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 2246, 1684cm⁻¹.

FAB-MS (M/z) : 415([M+Na]⁺)

(2) 4 3 → 4 4

上記化合物 (4 3) のトルエン(150ml)溶液に、摂氏-78度で水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mトルエン溶液、61.9ml)を加え2時間攪拌し、再び水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mトルエン溶液、12.4ml)を加え3時間攪拌した。反応液に25%水酸化ナトリウム水溶液(24.3ml)を加えた後室温まで昇温させた。反応液を酢酸エチルで希釈後、濾過し有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣を酢酸エチル(300ml)に溶解し、シリカゲル(32.4g)を加えて室温で3時間攪拌した。濾過して得られた濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物 (4 4) 8.72g(53%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.57-1.78 (1H), 2.11-2.35 (1H), 2.52 (1H, ddd, J = 1.8, 7.4, 16.7Hz), 2.76-3.03 (1H), 3.22-3.78 (2H), 3.87-4.00 (1H), 4.35 (1H, d_{AB}, J = 11.4Hz), 4.40 (1H, d_{AB}, J = 11.4Hz), 7.23-7.53 (9H), 9.74 (1H, t, J = 1.8Hz).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1720, 1682cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₂₄H₃₀NO₄ [M+H]⁺として

計算値 : 396.2175. 実測値 : 396.2186.

(3) 4 4 → E - 9

上記化合物 (4 4) を原料にして、実施例 1 5 3 の化合物 (3 7) から化合物 (E - 1) を合成したのと同様にして、化合物 (E - 9) を合成した。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.92-2.18 (6H), 2.57 (2H, t, J = 7.7Hz), 3.17-3.82 (2H), 3.82-3.94 (1H), 4.10-4.39 (1H), 4.23 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.27 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 7.00-7.57 (19H), 7.80 (1H, s), 7.82 (2H, dd, J = 5.3, 8.9Hz).

IR ν_{\max} (KBr) : 1742, 1706, 1662 cm^{-1} .

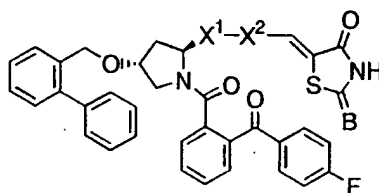
元素分析 $\text{C}_{44}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{SF}$ として

計算値 : C, 72.91; H, 5.14; N, 3.86; S, 4.42; F, 2.62%.

実測値 : C, 72.71; H, 5.35; N, 3.77; S, 4.29; F, 2.53%.

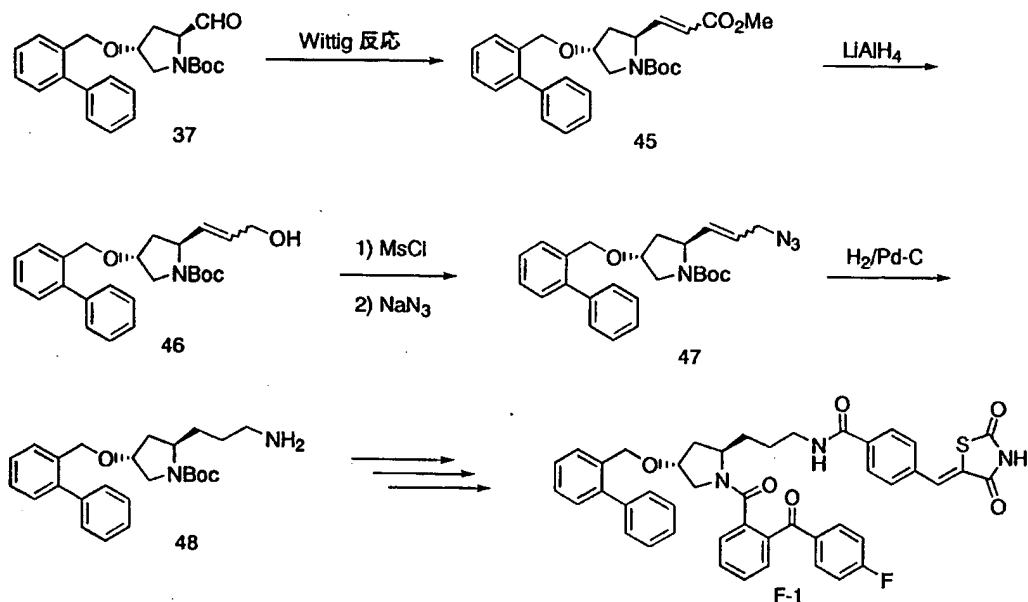
同様の手法で化合物 (E-10) ~ 化合物 (E-14) を合成した。その結果を表 20 に示した。

表 20



化合物 No.	$-X^1-X^2-$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
E-9		O	4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.80 (1H, s)
E-10		S	4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.63 (1H, s)
E-11		S	4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 5.60 (1H, dt, J = 11.9, 7.4Hz) 6.46 (1H, d, J = 11.9Hz) 7.63 (1H, s)
E-12		O	4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 5.58 (1H, dt, J = 11.7, 7.4Hz) 6.46 (1H, d, J = 11.7Hz)
E-13		S	4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 6.26 (1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz) 6.38 (1H, d, J = 15.9Hz) 7.57 (1H, s)
E-14		O	4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 6.24 (1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz) 6.38 (1H, d, J = 15.9Hz) 7.77 (1H, s)

実施例 167 (F-1 法)



(1) 37 → 45

トリフェニルホスホニウムメトキシカルボニルメチレンプロミド 6.363g(15.32 mmol)の無水エタノール(40ml)溶液にトリエチルアミン 4.27ml(30.64mmol)を加え、氷冷下15分間攪拌した。ここに実施例 153に記載した、化合物 (37) 3.043g(7.66mmol)の無水エタノール(10ml)溶液を加え同温度で15分間攪拌した後、さらに室温で1時間攪拌した。反応液を水-酢酸エチルで分配し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 1) で精製し、化合物 (45) 2.73g(79%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9H, s), 1.76 (1H, ddd, J = 4.9, 7.3, 12.5Hz), 2.04-2.22 (1H), 3.38 (1H, dd, J = 4.9, 11.6Hz), 3.60-3.76 (1H), 3.73 (3H, s), 3.90-4.00 (1H), 4.33-4.43 (3H), 5.83 (1H, d, J = 16.1Hz), 6.72-6.84 (1H), 7.27-7.50 (11H).

IR ν_{max} (Film) : 1723, 1697, 1598cm⁻¹.

元素分析 C₂₆H₃₁NO₅·0.7H₂O として

計算値 : C, 69.37; H, 7.25; N, 3.11%.

実測値 : C, 69.42; H, 6.96; N, 3.26%.

(2) 45 → 46

上記化合物 (45) 2.654g(5.881mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム446.4mg(11.76mmol)を加え、氷冷下40分間攪拌した。同温度で水30mlおよび2規定塩酸6mlを加え30分間攪拌した。水-酢酸エチルで分配し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、化合物 (46) 169mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (9H, s), 1.66 (1H, ddd, J = 5.0, 6.7, 13.2Hz), 2.07-2.17 (1H), 3.36 (1H, dd, J = 4.8, 11.9Hz), 3.42-4.03 (4H), 4.35-4.48 (1H), 4.37 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.40 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.72-4.85 (1H), 5.22-5.32 (1H), 5.73-5.87 (1H), 7.26-7.53 (11H).

IR ν_{\max} (Film) : 1682, 1599cm⁻¹.

元素分析 C₂₅H₃₁NO₄·0.2H₂O として

計算値 : C, 71.87; H, 7.89; N, 3.49%.

実測値 : C, 72.02; H, 7.65; N, 3.51%.

(3) 46 → 47

上記化合物 (46) を原料にして、実施例1の化合物 (5) の合成と同様にして化合物 (47) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.63-1.73 (1H), 2.09-2.20 (1H), 3.35 (1H, dd, J = 4.3, 12.2Hz), 3.41-4.07 (4H), 4.39 (2H, s), 4.48-4.65 (1H), 5.45-5.60 (2H), 7.26-7.55 (9H).

IR ν_{\max} (Film) : 1694, 1599cm⁻¹.

元素分析 $C_{25}H_{30}N_4O_3 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値 : C, 68.82; H, 6.98; N, 12.84%.

実測値 : C, 69.05; H, 7.04; N, 12.52%.

(4) 47 → 48

上記化合物 (47) 99.8mg(0.223mmol)のメタノール(2ml)溶液に10%パラジウム-炭素(10mg)を加え、接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧で留去して粗化合物 (48) を得た。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.33-1.57 (2H), 1.44 (9H, s), 1.63-2.14 (3H), 2.69-3.05 (5H), 3.05-4.00 (4H), 4.36 (2H, s), 7.25-7.51 (9H).

(5) 48 → F-1

上記化合物 (48) を原料にして、実施例1の化合物 (8) から化合物 (A-1) を合成するのと同様にして、化合物 (F-1) を合成した。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.33-1.85 (5H), 2.10-2.22 (1H), 3.32 (2H, d, $J = 3.5$ Hz), 3.35-3.63 (2H), 3.93-4.01 (1H), 4.27-4.39 (1H), 4.28 (1H, d_{AB} , $J = 11.3$ Hz), 4.34 (1H, d_{AB} , $J = 11.3$ Hz), 7.02 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.24-7.62 (16 H), 7.62 (1H, s), 7.75-7.83 (2H), 7.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.92 (1H, s).

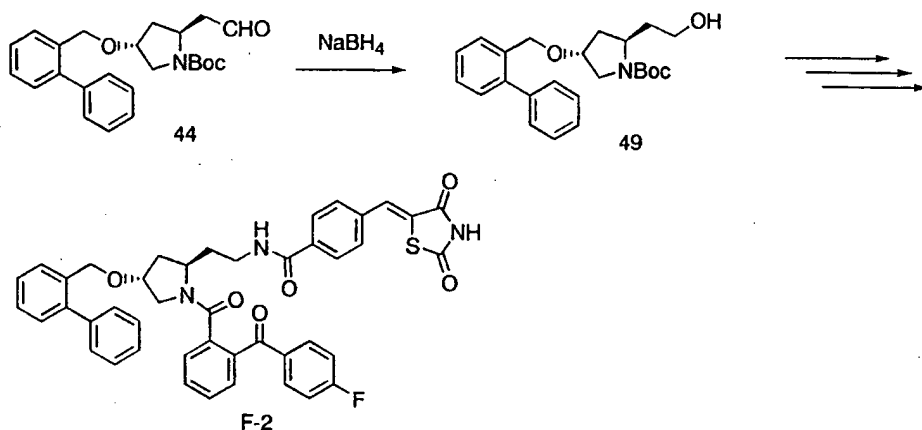
IR ν_{max} : 3422, 1748, 1707, 1659, 1617, 1598 cm^{-1} .

元素分析 $C_{45}H_{38}N_3O_6SF \cdot 0.8H_2O$ として

計算値 : C, 69.09; H, 5.10; N, 5.37; S, 4.10; F, 2.43%.

実測値 : C, 69.04; H, 5.10; N, 3.36; S, 4.22; F, 2.61%.

実施例168 (F-2法)



(1) 44 → 49

実施例 161 で述べた化合物 (44) 1.539g(3.892mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 299.4mg(7.783mmol) を加え、同温度で 45 分間攪拌した。希塩酸を加えて反応を終わらせ、水-酢酸エチルで分配し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、化合物 (49) 1.134g(73.3%) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.61-1.72 (1H), 1.75 (1H, ddd, $J = 4.0, 5.7, 12.8\text{Hz}$), 2.01-2.12 (1H), 3.31 (1H, dd, $J = 5.9, 11.7\text{Hz}$), 3.43-3.53 (1H), 3.53-3.60 (1H), 3.98-4.08 (1H), 4.11-4.23 (1H), 4.36 (1H, d_{AB} , $J = 11.1\text{Hz}$), 4.38 (1H, d_{AB} , $J = 11.1\text{Hz}$), 7.26-7.51 (9H).

IR ν_{\max} (Film) : 1691, 1673, 1599 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 70.29; H, 7.96; N, 3.42%.

実測値 : C, 70.41; H, 7.69; N, 3.48%.

(2) 49 → F-2

上記化合物 (49) を原料にして、実施例 67 の化合物 (18) から化合物 (A

－ 6 7) を合成したのと同様にして、化合物 (F - 2) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.51-1.64 (1H), 1.67-1.85 (2H), 2.17 (1H, ddd, J = 4.5, 8.4, 13.1Hz), 2.80-2.93 (1H), 3.26-3.38 (2H), 3.69-3.83 (1H), 3.94-4.03 (1H), 4.25 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.32 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.38-4.51 (1H), 7.12 (2H, t, J = 8.5Hz), 7.23-7.61 (15H), 7.74 (1H, s), 7.80-7.88 (1H), 7.92 (2H, d, J = 8.5Hz), 8.02-8.09 (1H), 9.06 (1H, s).

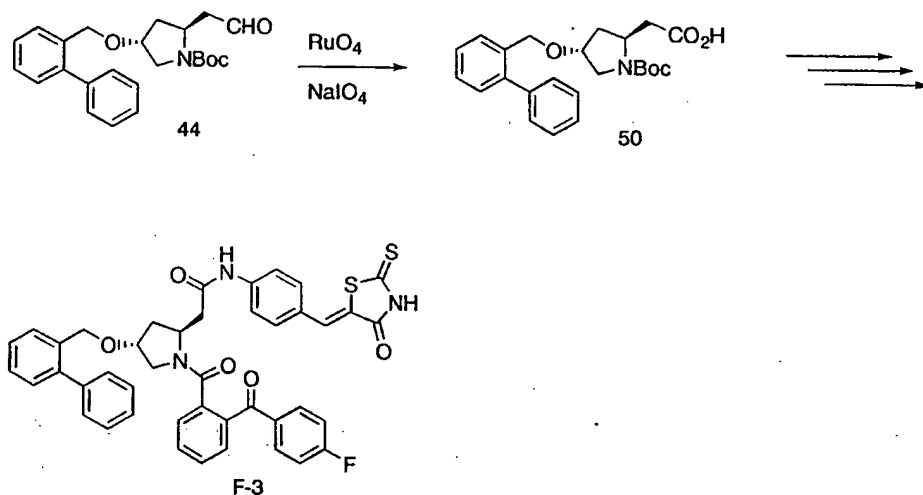
IR ν_{\max} (KBr) : 3421, 1748, 1707, 1658, 1618, 1597cm⁻¹.

元素分析 C₄₄H₃₆N₃O₆SF·0.3H₂O として

計算値 : C, 69.61; H, 4.86; N, 5.53; S, 4.22; F, 2.50%.

実測値 : C, 69.61; H, 4.94; N, 5.53; S, 4.36; F, 2.50%.

実施例 1 6 9 (F - 3 法)



(1) 4 4 \rightarrow 5 0

実施例 1 6 1 で述べた化合物 (4 4) 3.0g の四塩化炭素 (30ml) アセトン (7.5 ml) - 水 (42ml) の溶液に、氷冷下過ヨウ素酸ナトリウム 6.49g を加えた後、二酸化ルテニウム 20mg を加え 4 時間攪拌した。反応液に 2-プロパノール (7.5ml) を加えた後、セライト濾過し溶媒を減圧で留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲル - カラムクロマトグラフィーで精製して、目的の化合物 (50) 2.06g(66%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.70-2.31 (2H), 2.42 (1H, dd, J = 8.3, 15.8Hz), 2.78-3.08 (1H), 3.20-4.00 (3H), 4.10-4.44 (3H), 7.23-7.57 (9H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1710, 1685cm⁻¹.

FAB-MS (M/z) : 412([M+H]⁺)

(2) 50 \rightarrow F-3

上記化合物 (50) を原料にして、実施例 142 の化合物 (23) から化合物 (B-1) を合成したのと同様にして、化合物 (F-3) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.08-2.35 (2H), 2.51-2.80 (2H), 3.27-3.44 (2H), 3.91-4.66 (2H), 4.29 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.36 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.7Hz), 7.14-8.00 (19H), 9.44 (1H, s), 10.00 (1H, br s).

IR ν_{\max} (KBr) : 1698, 1661cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₄₃H₃₅N₃O₅S₂F [M+H]⁺として

計算値 : 756.2003. 実測値 : 756.2000.

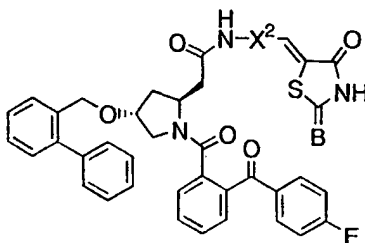
元素分析 C₄₃H₃₄N₃O₅S₂F·1.2H₂O として

計算値 : C, 66.43; H, 4.72; N, 5.40; S, 8.25; F, 2.44%.

実測値 : C, 66.27; H, 4.71; N, 5.44; S, 8.60; F, 2.55%.

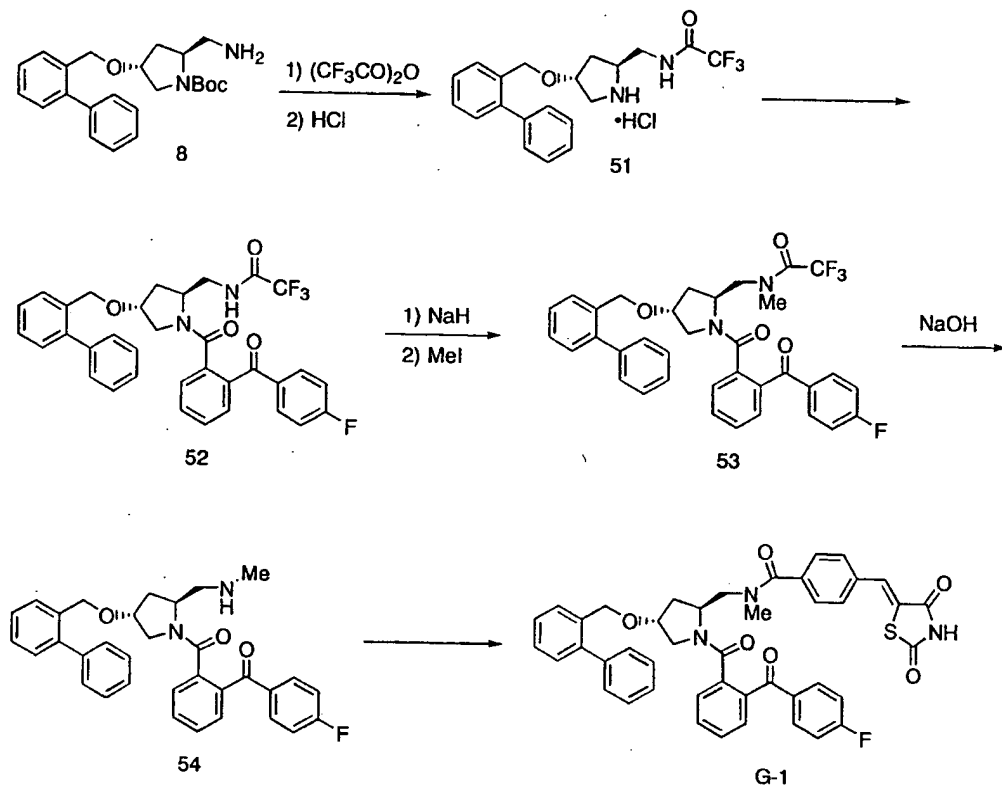
同様の手法で化合物 (F-4) および (F-5) を合成した。その結果を表 2 1 に示した。

表 2 1



化合物 No.	$-X^2-$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
F-3		S	4.29 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.09 (2H, t, J = 8.7Hz)
F-4		O	4.30 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.08 (2H, t, J = 8.7Hz)
F-5		O	4.30 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.37 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.68 (1H, s)

実施例 172 (G-1 法)



(1) 8 → 51

化合物 (8) 12.36g(32.31mmol)の塩化メチレン(50ml)溶液に氷冷下撹拌しながら、無水トリフルオロ酢酸 10g(47.61mmol)およびピリジン 7ml(86.55mmol)を加え室温で 2 時間撹拌した。反応液をエーテル(200ml)で希釈し水、5%塩酸、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られたトリフルオロアセタミドを酢酸エチル(25ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら 4 規定塩酸 (酢酸エチル溶液) (23ml)を加え、室温で 3 時間撹拌した。酢酸エチル(50ml)でうすめ、生じた結晶を濾取して塩酸塩 (51) 8.43g(62.9%)を得た。

融点 193-195℃

NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 1.67 (1H, ddd, $J = 4.7, 11.4, 13.8\text{Hz}$), 2.04 (1H, dd, $J = 5.9, 13.8\text{Hz}$), 3.16 (1H, d, $J = 12.9\text{Hz}$), 3.39 (1H, dd, $J = 4.7, 12.6\text{Hz}$), 3.57 (2H, m), 3.73 (1H, m), 4.17 (1H, t, $J = 4.3\text{Hz}$), 4.36 (1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$)

B, $J = 11.1\text{Hz}$), 4.38 (1H, d_{AB} , $J = 11.1\text{Hz}$), 7.27 (1H, m), 7.33-7.58 (8H), --
9.46 (2H, br s), 9.75 (1H, t, $J = 5.1\text{Hz}$).

IR ν_{\max} (KBr) : 3432, 3185, 3059, 2921, 1720cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{ClF}_3\text{O}_2$ として

計算値 : C, 57.90; H, 5.35; N, 6.75; Cl, 8.55; F, 13.74%.

実測値 : C, 57.86; H, 5.44; N, 6.49; Cl, 8.39; F, 13.61%.

(2) 5 1 \rightarrow 5 2

上記塩酸塩 (5 1) を原料にして、実施例 1 の化合物 (A-1) の合成と同様にして、化合物 (5 2) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.71 (1H, ddd, $J = 5.0, 8.4, 13.9\text{Hz}$), 2.20 (1H, m),
3.18 (1H, dd, $J = 4.1, 12.0\text{Hz}$), 3.26-3.40 (2H), 3.83-3.95 (2H), 4.25 (1H,
 d_{AB} , $J = 11.3\text{Hz}$), 4.35 (1H, d_{AB} , $J = 11.3\text{Hz}$), 4.32-4.45 (1H), 7.15 (2H, t,
 $J = 8.6\text{Hz}$), 7.24-7.61 (13H), 7.82 (2H, m), 8.42 (1H, m).

IR ν_{\max} (KBr) : 3342, 1720, 1658, 1628, 1599cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{F}_4\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 67.14; H, 4.71; N, 4.61; F, 12.49%.

実測値 : C, 67.26; H, 4.83; N, 4.77; F, 12.30%.

(2) 5 2 \rightarrow 5 3

上記化合物 (5 2) 610mg(1.009mmol)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液に水素化ナトリウム(60%)50mg(1.25mmol)を加え室温で30分間攪拌した。次いでヨウ化メチル0.1ml(1.6mmol)を加え室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して化合物 (5 3) 454mg(72.8%)を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.89 (1H, td, $J = 5.8, 13.6\text{Hz}$), 2.07 (1H, m), 3.18

(3H, q, $J = 1.7\text{Hz}$), 3.30 (1H, m), 3.37-3.58 (3H), 4.03 (1H, m), 4.29 (1H, d_{AB} , $J = 11.4\text{Hz}$), 4.32 (1H, d_{AB} , $J = 11.4\text{Hz}$), 4.47 (1H, m), 7.10 (2H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.20-7.60 (13H), 7.83 (2H, m).

(3) 53 → G-1

上記化合物 (53) 454mg(0.734mmol)のメタノール(15ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。2規定塩酸(2.2ml)を加えた後、メタノールを減圧で留去し酢酸エチル(100ml)で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して粗化合物(54) 420mg(>100%)を得た。これを実施例1の化合物(9)の合成と同様に処理し、酢酸エチルーヘキサンから再沈澱して、化合物(G-1)を542mg(98%)得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.97 (1H, m), 2.14 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.24 (1H, dd, $J = 5.6, 13.3\text{Hz}$), 3.35 (1H, dd, $J = 3.5, 11.4\text{Hz}$), 3.62 (1H, dd, $J = 5.6, 13.3\text{Hz}$), 3.99 (1H, dd, $J = 8.2, 13.3\text{Hz}$), 4.21 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.76 (1H, m), 7.09 (2H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.19-7.64 (17H), 7.69 (1H, s), 7.85 (2H, m), 9.26 (1H, s).

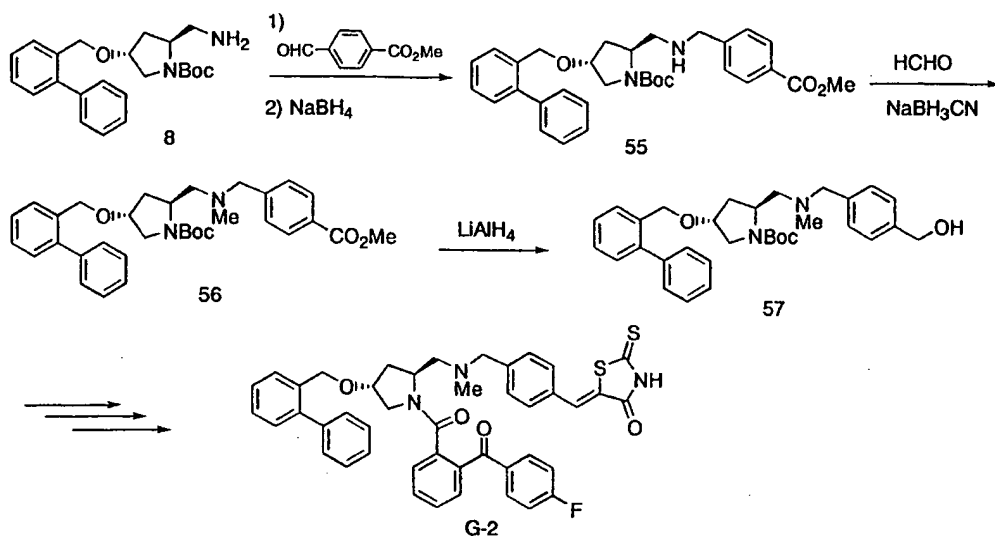
IR ν_{max} (KBr) : 3437, 1748, 1708, 1662, 1633, 1598 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{FSO}_6 \cdot 0.3\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot 0.3\text{C}_6\text{H}_{14}$ として

計算値 : C, 69.98; H, 5.40; N, 5.21; F, 2.35; S, 3.97%.

実測値 : C, 70.14; H, 5.32; N, 5.41; F, 2.49; S, 4.10%.

実施例173 (G-2法)



(1) 8 → 5 5

化合物 (8) 3.135g(8.197mmol)のベンゼン(30ml)溶液に、4-メトキシカルボニルベンズアルデヒド1.35g(8.224mmol)を加え、発生する水を除きながら3時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をメタノール(20ml)に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(400mg)を加え1時間攪拌した。反応液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して化合物 (5 5) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (9H, s), 1.53-2.13 (3H), 2.65-2.80 (2H), 3.29 (1H, dd, J = 4.8, 11.6Hz), 3.39-3.77 (1H), 3.78-4.10 (4H), 3.91 (3H, s), 4.37 (2H, br s), 7.25-7.51 (11H), 7.98 (2H, d, J = 8.2Hz).

IR ν_{max} (Film) : 1720, 1692, 1611cm⁻¹.

元素分析 C₃₂H₃₈N₂O₅·1.0H₂O として

計算値 : C, 70.05; H, 7.35; N, 5.11%.

実測値 : C, 70.14; H, 7.13; N, 5.27%.

(2) 5 5 → 5 6

上記化合物 (5 5) 500.1mg(0.942mmol)のアセトニトリル(20ml)溶液に37%

ホルムアルデヒド(0.38ml, 4.712mmol)を加え、室温で15分間撹拌した。次いで水素化シアノホウ素ナトリウム59.2mg(0.942mmol)を加え15分間撹拌した後、酢酸(0.055ml, 0.942mmol)を加え45分間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し目的の化合物（56）453.9mg(88.5%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.89-2.14 (2H), 2.14-2.29 (4H), 2.51-2.71 (1H), 3.18-3.73 (4H), 3.82-4.15 (2H), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 7.26-7.51 (11H), 7.97 (2H, d, J = 8.2Hz).

IR ν_{\max} (Film) : 1722, 1694, 1610cm⁻¹.

元素分析 C₃₃H₄₀N₂O₅·0.25H₂O として

計算値 : C, 72.17; H, 7.43; N, 5.10%.

実測値 : C, 72.11; H, 7.56; N, 5.40%.

(3) 56 → 57

上記化合物（56）377.5mg(0.693mmol)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム52.6mg(1.386mmol)を加え同温度で1時間撹拌した。反応液にメタノール(0.5ml)を加えて15分間撹拌した後、水-酢酸エチルに分配し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し化合物（57）351mg(98%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, br s), 1.86 (1H, br s), 1.93-2.07 (2H), 2.16-2.29 (4H), 2.47-2.67 (1H), 3.20-3.66 (4H), 3.82-4.16 (2H), 4.32 (2H, br s), 4.63 (2H, s), 7.23-7.51 (13H).

IR ν_{\max} (Film) : 3445, 1737, 1693, 1599 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 73.87; H, 7.83; N, 5.38%.

実測値 : C, 73.60; H, 8.02; N, 5.71%.

(4) 57 \rightarrow G-2

上記化合物 (57) を原料にして、実施例 151 の化合物 (34) から化合物 (C-1) を合成したのと同様にして、化合物 (G-2) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.85-1.97 (1H, m), 2.07-2.34 (4H), 2.42-2.70 (1H), 3.19-4.05 (6H), 4.22 (1H, d_{AB}, J = 11.2Hz), 4.30 (1H, d_{AB}, J = 11.2Hz), 4.32-4.45 (1H), 7.08 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.23-7.60 (16H), 7.61 (1H, s), 7.75-7.85 (2H).

IR ν_{\max} (KBr) : 3432, 1718, 1660, 1632, 1597 cm^{-1} .

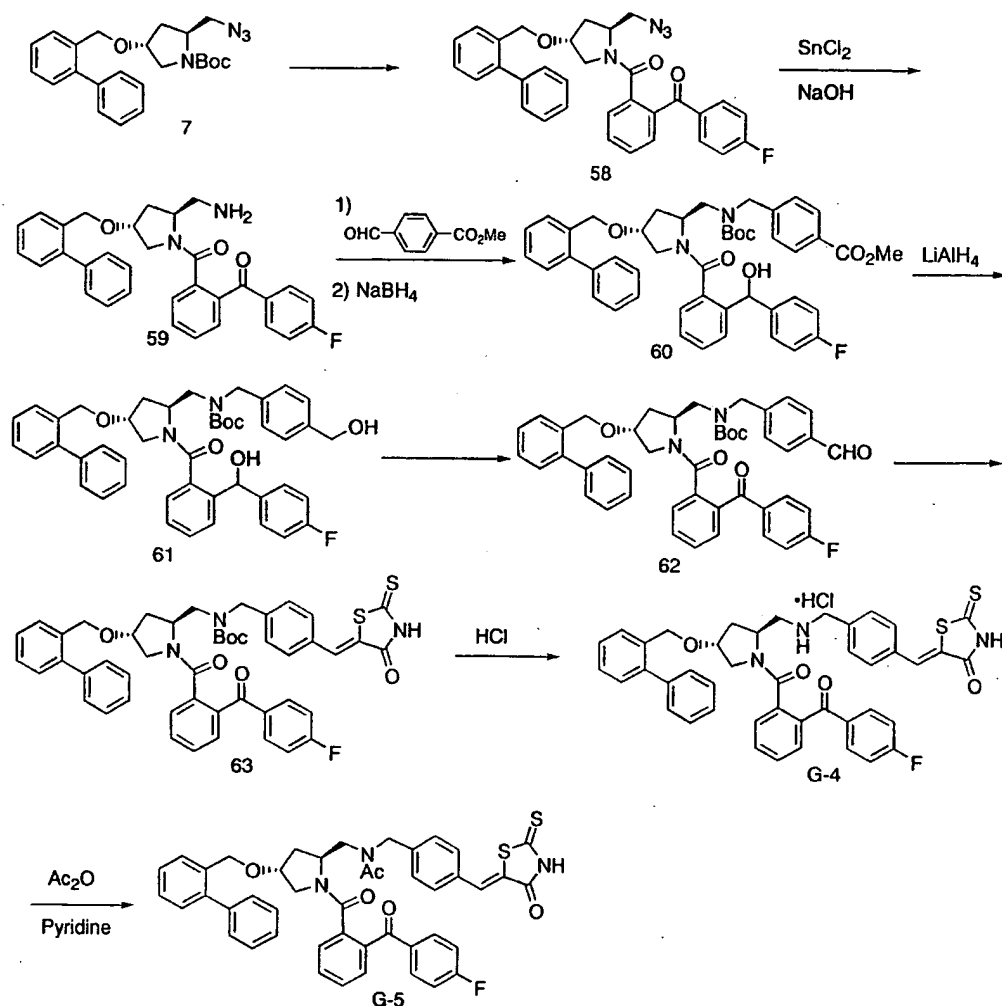
元素分析 $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_4 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 69.25; H, 5.12; N, 5.51; F, 2.49; S, 8.40%.

実測値 : C, 69.27; H, 5.15; N, 5.53; F, 2.58; S, 8.25%.

同様の手法で化合物 (G-3) を合成した。その結果を表 22 に示した。

実施例 175



(1) 7 → 58

化合物(7)を原料にして実施例1の化合物(9)から化合物(A-1)を合成したのと同様にして化合物(58)を合成した。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.02 (2H, m), 3.31 (1H, dd, $J = 2.8, 12.4\text{Hz}$), 3.38 (2H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 3.67 (1H, dd, $J = 5.2, 12.4\text{Hz}$), 3.99 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.40 (1H, m), 7.04-7.87(17H).

IR ν_{max} (CHCl_3) : 2106, 1730, 1663, 1630, 1598 cm^{-1} .

(2) 58 → 59

化合物 (58) を原料にして実施例 1 の化合物 (8) の合成と同様にして、化合物 (59) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.89 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.61 (1H, dd, $J = 4.2$, 12.9Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 5.4$, 12.9Hz), 3.30 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.25 (1H, d_{AB}, $J = 11.4$ Hz), 4.33 (1H, d_{AB}, $J = 11.4$ Hz), 4.41 (1H, m), 7.07-7.86(17H).

IR ν_{max} (CHCl_3) : 1661, 1624, 1598 cm^{-1} .

(3) 59 → 60

上記化合物 (59) 1.43g(2.81mmol)のベンゼン(20ml)溶液に、4-メトキシカルボニルベンズアルデヒド461mg(2.81mmol)を加え、実施例 174 の化合物 (55) の合成と同様に処理してアミノアルコールとした。これをクロロホルム(10 ml)に溶かし、氷冷下ジ-*t*-ブチルジカーボネート674mg(3.09mmol)のクロロホルム(5ml)溶液を加え、同温度で2時間攪拌後、さらに室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して化合物(60) 1.62g(76.2%)を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.33-1.50 (9H), 1.75-2.12 (2H), 2.71-3.59 (4H), 3.80-4.05 (4H), 4.16-4.95 (5H), 5.66-5.80 (1H, m), 6.78-7.50 (18H), 6.91 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.02 (2H, t, $J = 8.8$ Hz).

IR ν_{max} (KBr) : 1720, 1692, 1613 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{46}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{FO}_7$ として

計算値 : C, 72.80; H, 6.24; N, 3.69; F, 2.50%.

実測値 : C, 72.81; H, 6.26; N, 3.74; F, 2.29%.

(4) 60 → 61

上記化合物 (60) を原料にして、実施例 174 の化合物 (57) の合成と同様にして、化合物 (61) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (9H, br s), 1.76-2.10 (2H), 2.70-3.53 (3H), 3.78-4.71 (9H), 5.70 (2/3x1H, br s), 5.76 (1/3x1H, br s), 6.71-7.46 (21H), 6.91 (2H, t, J = 8.8Hz).

IR ν_{\max} (KBr) : 1771, 1736, 1688, 1611cm⁻¹.

元素分析 C₄₅H₄₇N₂FO₆·0.7H₂O として

計算値 : C, 72.70; H, 6.56; N, 3.77; F, 2.56%.

実測値 : C, 72.65; H, 6.64; N, 3.67; F, 2.73%.

(5) 61 → 62

上記化合物 (61) を原料にして Dess-Martin 試薬を 3 モル当量用いて、実施例 151 の化合物 (35) の合成と同様に処理して化合物 (62) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.37 (2/3x9H, s), 1.46 (1/3x9H, s), 1.96-2.10 (2H), 3.00-3.44 (4H), 3.93-4.09 (1H), 4.25 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.32 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.20-4.72 (3H), 7.01 (2H, t, J = 8.5Hz), 7.22-7.57 (15H), 7.70-7.92 (4H), 9.94-10.05 (1H).

IR ν_{\max} (KBr) : 1693, 1665, 1633, 1598cm⁻¹.

元素分析 C₄₅H₄₃N₂FO₆ として

計算値 : C, 74.36; H, 5.96; N, 3.85; F, 2.61%.

実測値 : C, 74.09; H, 5.95; N, 3.86; F, 2.63%.

(4) 62 → 63

上記化合物 (62) を原料にして、実施例 58 の化合物 (15) の合成と同様にして化合物 (63) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.38 (2/3x9H, s), 1.49 (1/3x9H, s), 1.90-2.13 (2H), 3.04-3.45(4H), 3.98-4.12 (1H), 4.21-4.75 (5H), 7.02 (2H, t, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.20-7.56 (18H), 7.70-7.85 (2H), 10.40 (1H, br s).

IR ν_{max} (KBr) : 1719, 1693, 1663, 1635, 1598 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_6 \cdot 0.3\text{CHCl}_3$ として

計算値 : C, 66.09; H, 5.09; N, 4.79; F, 2.16; S, 7.31; Cl, 3.63%.

実測値 : C, 66.02; H, 5.06; N, 4.79; F, 2.20; S, 7.17; Cl, 3.67%.

(5) 63 \rightarrow G-4

上記化合物 (63) 209.3mg(0.249mmol)の酢酸エチル(2ml)溶液に、4規定塩化水素酢酸エチル溶液(2ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、化合物 (G-4) 115.9mg(59.8%)を得た。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.89-2.02 (1H), 2.08-2.19(1H), 2.93-3.18 (2H), 3.24-3.36 (1H), 3.55 (1H, dd, $J = 3.8, 11.4\text{Hz}$), 3.95-4.03 (1H), 4.11-4.41 (3H), 4.32 (2H, s), 7.21-7.43 (10H), 7.43-7.77 (12H), 9.32 (1H, br s).

IR ν_{max} (KBr) : 1744, 1704, 1656, 1597 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{43}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{FSClO}_5 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 66.19; H, 5.04; N, 5.38; F, 2.43; S, 4.11; Cl, 4.54%.

実測値 : C, 65.91; H, 5.28; N, 5.33; F, 2.76; S, 4.09; Cl, 4.63%.

(5) G-4 \rightarrow G-5

上記化合物 (G-4) 72.8mg(0.0935mmol)のピリジン(0.5ml)溶液に、無水酢酸(0.5ml)を加え室温で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精製し、化合物 (G-5) 66mg(90.0%)を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.50-1.80 (1H), 1.96-2.25(1H), 2.04 (5/7x3H, s), 2.25 - (2/7x3H, s), 3.18-3.32 (2H), 3.40-3.65 (2H), 3.88-3.96 (2/7x1H), 3.88-3.96 (5/7x1H), 4.23-4.85 (5H), 7.03 (2H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.17-7.61 (18H), 7.74-7.83 (2H), 10.18 (5/7x1H, s), 10.30 (2/7x1H, s).

IR ν_{max} : 3444, 3185, 1718, 1636, 1597 cm^{-1} .

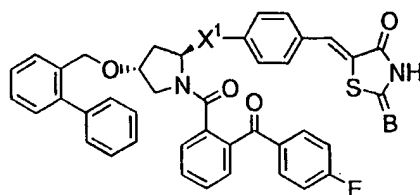
元素分析 $\text{C}_{45}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_5 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 68.01; H, 4.97; N, 5.29; F, 2.39; S, 8.07%.

実測値 : C, 68.06; H, 4.97; N, 5.36; F, 2.34; S, 7.82%.

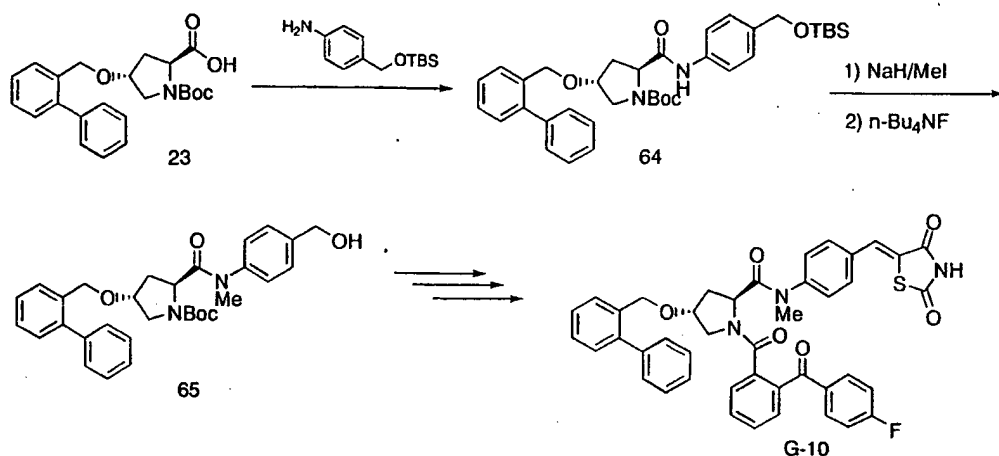
同様の手法で化合物 (G-6) ~ 化合物 (G-9) を合成した。その結果を表 22 に示した。

表 2 2



化合物 No.	-X¹-	B	NMR (CDCl₃) δ ppm
G-1		O	4.35 (2H, s) 7.69 (1H, s)
G-2		S	4.22 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.30 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 7.61 (1H, s)
G-3		O	4.22 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.30 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.82 (1H, s)
G-4		S	(DMSO-d₆) 4.32 (2H, s) 7.61 (1H, s)
G-5		S	2.04 (3H, s) 4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz)
G-6		O	(DMSO-d₆) 4.32 (2H, s) 7.78 (1H, s)
G-7		O	2.04 (3H, s) 4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz)
G-8		S	4.32 (2H, s) 4.66 (2H, s)
G-9		O	4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.70 (1H, s)

実施例 181 (G-3 法)



(1) 23 → 64

化合物 (23) 520mg(1.31mmol)と4-アミノベンジルアルコールのt-ブチルジメチルシリルエーテル315mg(1.33mmol)を原料に実施例1の化合物(9)の合成と同様にして、化合物(64) 380mg(47%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.08 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.47 (9H, br s), 1.97 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.42 (2H, br s), 4.12 (1H, m), 4.25-4.58 (3H), 4.69 (2H, s), 7.22-7.52 (9H), 9.29 (1H, br s).

(2) 64 → 65

上記化合物(64) 380mg(0.616mmol)を原料にして実施例172の化合物(53)の合成と同様にして、N-メチル体360mg(93%)を得た。これをテトラヒドロフラン(6ml)に溶かし、1N-テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(0.6ml)を加え室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して粗化合物317mg(100%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.44 (1/2x9H, s), 1.48 (1/2x9H, s), 1.75-2.02 (2H), 3.25 (1/2x3H, s), 3.26 (1/2x3H, s), 3.66 (1/2x1H, m), 3.54-3.65 (2.5H), 3.9

7 (1/2x1H, m), 4.09 (1/2x1H, m), 4.19-4.39 (3H), 4.72 (1/2x2H, s), 4.74 (1/2x2H, s), 7.16-7.45 (13H).

(3) 65 → G-10

上記化合物 (65) を原料にして、実施例 151 の化合物 (34) から化合物 (C-1) を合成したのと同様にして、化合物 (G-10) を合成した。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.95-2.13(2H), 3.07 (1/10x3H, s), 3.26 (9/10x3H, s), 3.32-3.40 (1H), 3.62 (1H, dd, J = 5.0, 11.4Hz), 4.10-4.17 (1H), 4.27 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.35 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.54-4.65 (1H), 7.03 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.21-7.63 (17H), 7.74-7.82 (2H), 7.75 (1H, s), 8.70 (1/10x1H, s), 8.80 (9/10x1H, s).

IR ν_{\max} (KBr) : 3439, 1747, 1707, 1662, 1636, 1598cm⁻¹.

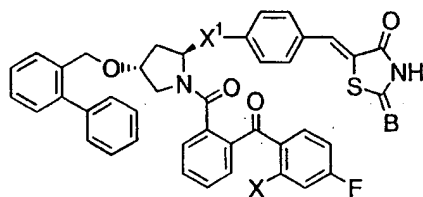
元素分析 C₄₃H₃₄N₃FSO₆·0.5H₂O として

計算値 : C, 68.97; H, 4.71; N, 5.61; F, 2.54; S, 4.28%.

実測値 : C, 69.00; H, 4.83; N, 5.58; F, 2.34; S, 4.38%.

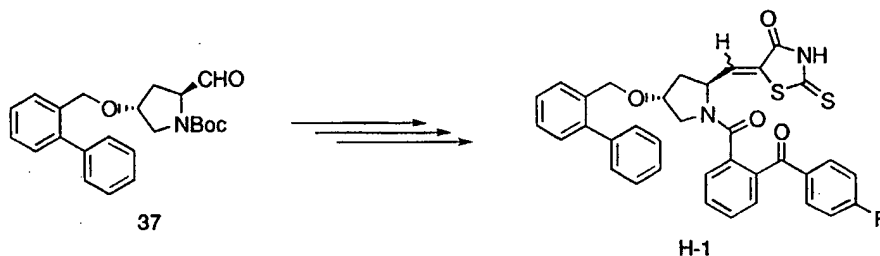
同様の手法で化合物 (G-11) ~ 化合物 (G-13) を合成した。その結果を表 23 に示した。

表 2 3



化合物 No.	-X ¹ -	X	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
G-10		H	O	4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.75 (1H, s)
G-11		H	S	4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.38 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.54 (1H, s)
G-12		F	S	4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 7.58 (1H, s)
G-13		H	O	3.22 (3H, s) 4.19 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.29 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.67 (1H, s)

実施例 185 (H法)



化合物 (37) を原料にして、実施例 58 の化合物 (14) から化合物 (A-58) を合成したのと同様にして化合物 (H-1) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.72 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.7, 14.0 Hz), 3.82-4.50 (4H), 4.19 (1H, d_{AB}, J = 11.3 Hz), 4.29 (1H, d_{AB}, J = 11.3 Hz), 6.56 (1H, s), 6.80-7.90 (16H), 8.09 (1H, s), 8.95 (1H, s).

IR ν_{\max} (Nujol) : 3465, 1709, 1637, 1599 cm⁻¹.

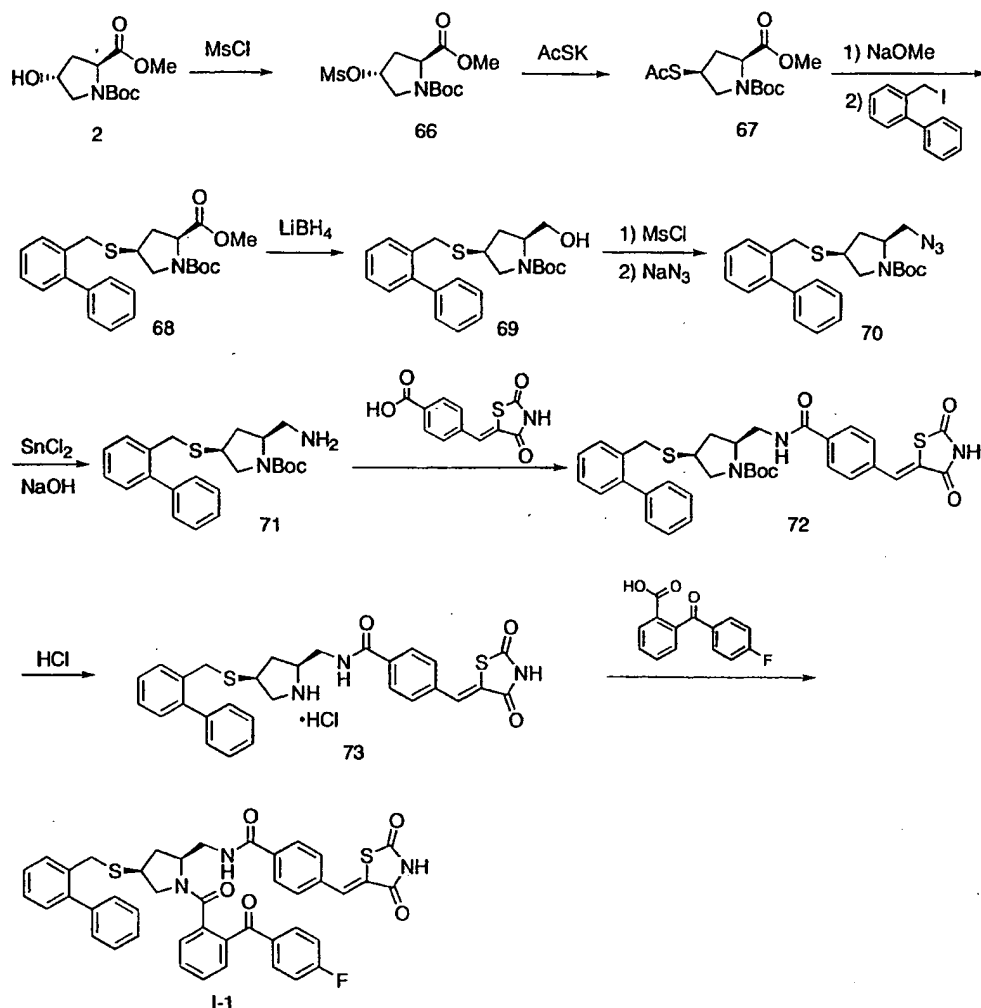
FAB-MS (M/z) : 623([M+H]⁺)

元素分析 C₃₅H₂₇N₂FS₂O₄·0.2CH₃CO₂C₂H₅ として

計算値 : C, 67.15; H, 4.50; N, 4.37; F, 2.97; S, 10.01%.

実測値 : C, 67.11; H, 4.64; N, 4.45; F, 2.79; S, 10.04%.

実施例 186 (I-1法)



(1) 2 → 66

実施例 1 に記載した、N-Boc-4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエステル (2) 10.60g (43.22mmol) のテトラヒドロフラン (80ml) 溶液に、氷冷下撹拌しながらメタンスルホニルクロリド 5.45g (47.58mmol) を加え、次いでトリエチルアミン 4.82g (47.63mmol) を同温度で加え 3 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (100ml) を加え不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、10.20g (73.0%) の目的物 (66) を得た。

(2) 66 → 67

上記化合物(21) 10.10g (31.23mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (31ml) 溶液に、チオ酢酸カリウム 4.4g (38.53mmol) を 60℃ で加え、同温度で 3 時間攪拌した。冷後反応混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製し、7.10g (75.0%) の目的物(67) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 (3/5x9H, s), 1.46 (2/5x9H, s), 1.97 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, m), 4.29 (3/5x1H, t, J=7.4Hz), 4.37 (2/5x1H, t, J=7.4Hz).

(3) 67 → 68

上記化合物(67) 7.10g (23.40mmol) のトルエン (25ml) 溶液に -25℃ で 1M-ナトリウムメチレート (メタノール溶液) 25ml を 10 分かけて滴下し、同温度で 15 分間攪拌した。次いでヨウ化 2-フェニルベンジル 8.0g (27.20mmol) のトルエン (15ml) 溶液を -25℃ で加え、室温に戻して 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (100ml) 中に注ぎ酢酸エチル (300ml) で抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5:2) で精製し、9.92g (99.1%) の目的物(68) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.39 (3/5x9H, s), 1.44 (2/5x9H, s), 1.76 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.59-3.19 (2H), 3.53-3.80 (1H), 3.70 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.15 (3/5x1H, t, J=7.9Hz), 4.21 (2/5x1H, t, J=7.9Hz), 7.22-7.48 (9H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 1750, 1692, 1403cm⁻¹.

元素分析 C₂₄H₂₉NSO₄·0.1H₂O として

計算値 : C, 67.14; H, 6.85; N, 3.26; S, 7.47%.

実測値 : C, 67.00; H, 6.88; N, 3.33; S, 7.48%.

(4) 68 → 69

上記化合物 (68) を原料として、実施例 1 の化合物 (4) の合成と同様にして化合物 (69) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.30 (1H, m), 1.45 (9H, s), 2.12 (1H, m), 2.83-3.00 (2H), 3.50-3.65 (3H), 3.73 (1H, d_{AB}, J=12.7Hz), 3.76 (1H, d_{AB}, J=12.7Hz), 3.85 (1H, m), 4.91 (1H, br s), 7.22-7.49 (9H).

(5) 69 → 70

上記化合物 (69) を原料として、実施例 1 の化合物 (5) の合成と同様にして化合物 (70) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.69 (1H, m), 2.15 (1H, br s), 2.86-3.08 (2H), 3.25-3.90 (6H), 7.22-7.50 (9H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 2105, 1685, 1397cm⁻¹.

元素分析 C₂₃H₂₈N₄SO₂ として

計算値 : C, 65.07; H, 6.65; N, 13.20; S, 7.55%.

実測値 : C, 64.95; H, 6.67; N, 13.16; S, 7.54%.

(6) 70 → 71

上記化合物 (70) を原料として、実施例 1 の化合物 (8) の合成と同様にして化合物 (71) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.30-1.60 (3H), 1.45 (9H, s), 2.20 (1H, m), 2.76-3.06 (4H), 3.55-3.95 (4H), 7.22-7.49 (9H).

(7) 71 → 72

上記化合物 (71) を原料として、実施例 1 の化合物 (9) の合成と同様にし
て化合物 (72) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再沈澱しヘキサンで洗った。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.48 (10H, s), 2.33 (1H, m), 2.91-3.01 (2H), 3.41 (1H, m),
3.66 (2H, m), 3.75 (1H, d_{AB}, J=13.2Hz), 3.77 (1H, d_{AB}, J=13.2Hz), 4.04 (1H, m),
7.22-7.50 (9H), 7.53 (2H, d, J=8.2Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.2Hz), 8.66
(1H, br s).

IR ν_{\max} (KBr) : 3396, 3116, 1751, 1709, 1664, 1610, 1540, 1405, 1161cm⁻¹.

元素分析 C₃₄H₃₅N₃S₂O₅·0.05C₆H₁₄·0.8H₂O として

計算値 : C, 63.53; H, 5.80; N, 6.48; S, 9.89%.

実測値 : C, 63.43; H, 6.05; N, 6.73; S, 9.91%.

(8) 72 → 73

上記化合物 (72) を原料として、実施例 1 の化合物 (10) の合成と同様に
して塩酸塩 (73) を得た。

融点 : 201-203℃

NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.50 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.33 (2H, m),
3.59 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.79 (2H, s), 7.22 (1H, m), 7.30-7.52 (8H), 7.71 (2H,
d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, s), 8.03 (2H, d, J=8.5Hz), 9.02 (1H, t, J=5.4Hz), 9.18 (1H,
br s), 9.55 (1H, br s), 12.54 (1H, br s).

IR ν_{\max} (KBr) : 3373, 2915, 2723, 1750, 1702, 1644, 1610, 1540, 1320, 1289,
1156cm⁻¹.

元素分析 C₂₉H₂₈N₃S₂ClO₃·0.8H₂O として

計算値 : C, 60.00; H, 5.14; N, 7.24; Cl, 6.11; S, 11.05%.

実測値 : C, 60.02; H, 5.28; N, 7.42; Cl, 5.97; S, 11.03%.

(9) 73 → I-1

上記塩酸塩 (73) を原料として、実施例1の化合物 (A-1) の合成と同様にして化合物 (I-1) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再沈澱しヘキサンで洗った。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.52 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.93 (1H, t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.09 (1H, m), 3.29 (1H, dd, $J=6.7, 10.4\text{Hz}$), 3.44 (1H, m), 3.65 (1H, d_{AB}, $J=12.9\text{Hz}$), 3.70 (1H, d_{AB}, $J=12.9\text{Hz}$), 3.83 (1H, m), 4.41 (1H, m), 7.06-7.45 (13H), 7.52-7.67 (3H), 7.73 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.88 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.30 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$).

IR ν_{max} (KBr) : 3395, 1749, 1708, 1658, 1621, 1597, 1283, 1150 cm^{-1} .

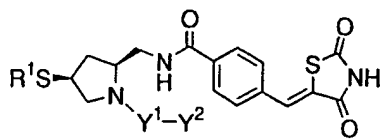
元素分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_5 \cdot 0.2\text{C}_6\text{H}_{14} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 68.03; H, 4.86; N, 5.38; F, 2.43; S, 8.22%.

実測値 : C, 68.02; H, 5.05; N, 5.63; F, 2.52; S, 8.22%.

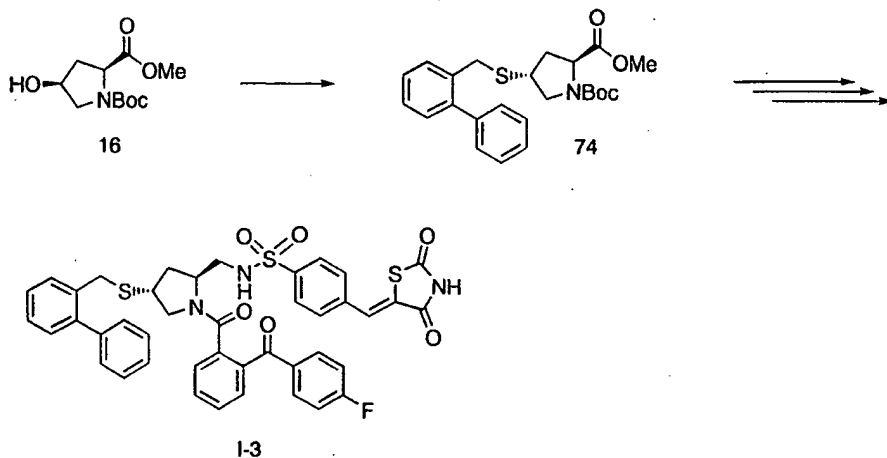
同様の手法で化合物 (I-2) を合成した。その結果を表24に示した。

表 2 4



化合物 No.	R ¹	-Y ¹ -Y ²	NMR (CDCl ₃) δ ppm
I-1			3.65 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 3.70 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 7.73 (1H, s)
I-2			3.67 (2H, s) 7.75 (1H, s) 7.90 (2H, d _{AB} , J=8.2 Hz)

実施例 188 (I-2 法)



(1) 16 → 74

化合物体 (16) を出発原料にして実施例 186 に記載したのと同様にして、化合物 (74) を合成した。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.39 and 1.44 (9H, each s), 1.90-2.13 (2H), 3.03-3.28 (2H), 3.55-3.76 (1H), 3.71 (3H, s), 3.73 (2H, s), 7.22-7.48 (9H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 1745, 1692, 1401 cm⁻¹.

[α]_D = -9.6° (t = 23°C, c = 1.012, CHCl₃)

元素分析 C₂₄H₂₉NSO₄·0.1C₆H₆ として

計算値 : C, 67.87; H, 6.85; N, 3.22; S, 7.36%.

実測値 : C, 67.86; H, 6.95; N, 3.33; S, 7.23%.

(2) 74 → I-3

化合物 (74) を出発原料にして実施例 186 に記載した方法と同様の方法で、化合物 (I-3) を合成した。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.90 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.90-3.08 (2H), 3.25-3.40 (2H), 3.60-3.75 (1H), 3.69 (2H, m), 4.30 (1H, m), 6.26 (1H, m), 7.10-8.00 (22H), 9.46 (1H, s).

IR ν_{\max} (Nujol) : 1749, 1710, 1597, 1160 cm^{-1} .

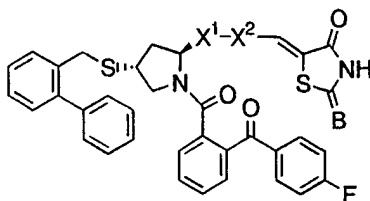
元素分析 $\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{FS}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 62.98; H, 4.40; N, 5.25; F, 2.37; S, 12.01%.

実測値 : C, 63.21; H, 4.61; N, 5.27; F, 2.34; S, 11.81%.

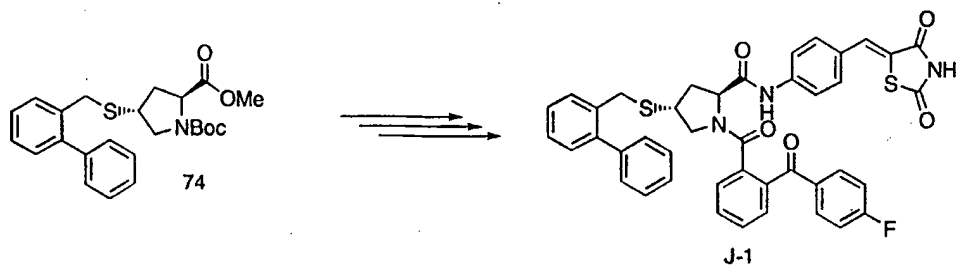
同様の手法で化合物 (I-4) から (I-10) を合成した。その結果を表 2
5 に示した。

表 2 5



化合物 No.	$-X^1-X^2$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
I-3		O	3.69 (2H, m) 6.26 (1H, m)
I-4		S	3.69 (2H, m) 6.26 (1H, m)
I-5		O	3.65 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 3.68 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 7.90 (1H, s)
I-6		S	3.65 (1H, d _{AB} , J=13.0 Hz) 3.68 (1H, d _{AB} , J=13.0 Hz) 7.06 (2H, t, J=8.4 Hz) 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz)
I-7		O	3.66 (2H, m) 7.89 (1H, s)
I-8		S	3.67 (2H, m) 7.67 (1H, s)
I-9		O	3.66 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 3.71 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 7.69 (1H, s)
I-10		S	3.66 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 3.71 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 7.54 (1H, s)

実施例 196 (J-2 法)

(1) 74 \rightarrow J-1

上記化合物 (74) を出発原料にしてエステルを加水分解した後、実施例 142 または実施例 149 に記載したのと同様にして、化合物 (J-1) を合成した。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.04 (1H, td, $J = 8.4, 13.2\text{Hz}$), 2.58 (1H, ddd, $J = 3.6, 6.3, 13.2\text{Hz}$), 3.08 (1H, dd, $J = 6.9, 10.8\text{Hz}$), 3.26 (1H, m), 3.42 (1H, dd, $J = 6.9, 10.8\text{Hz}$), 3.70 (2H, s), 4.89 (1H, dd, $J = 3.6, 8.4\text{Hz}$), 7.12-7.86 (21H), 7.81 (1H, s), 8.89 (1H, br s), 9.43 (1H, br s).

IR ν_{max} (CHCl_3) : 3393, 3182, 1745, 1704, 1652, 1516, 1414 cm^{-1} .

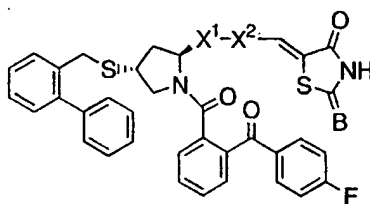
元素分析 $\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 67.67; H, 4.38; N, 5.64; F, 2.55; S, 8.60%.

実測値 : C, 67.65; H, 4.57; N, 5.82; F, 2.35; S, 8.36%.

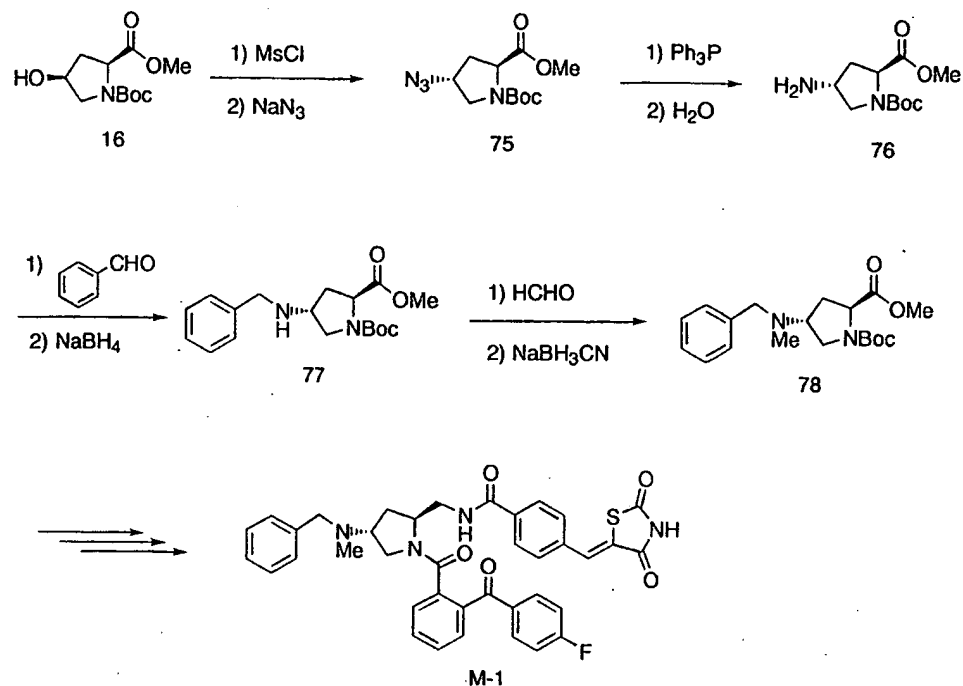
同様の手法で化合物 (J-2) から化合物 (J-6) を合成した。その結果を表 26 に示した。

表 2 6



化合物 No.	$-X^1-X^2$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
J-1		O	3.70 (2H, s) 7.81 (1H, s)
J-2		S	3.70 (2H, s) 7.59 (1H, s)
J-3		O	3.71 (2H, s) 6.97 (1H, d, J = 4.2Hz) 7.91 (1H, s)
J-4		S	(DMSO-d ₆) 3.76 (2H, s) 6.84 (1H, d, J = 4.0Hz) 7.83 (1H, s)
J-5		O	3.61-3.73 (3H) 6.82-6.91 (1H) 7.80-7.87 (2H)
J-6		S	3.60-3.73 (3H) 6.68-6.74 (1H) 7.79-7.87 (2H)
J-7		S	3.71 (2H, s) 7.53 (1H, s)

実施例 203 (M法)

(1) 16 \rightarrow 75

化合物(16)を出発原料にして実施例1の化合物(5)の合成と同様にして、化合物(75)を合成した。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.42 and 1.47(9H, each s), 2.18 (1H, m), 2.33 (1H, m), 3.42-3.74 (2H), 3.74 and 3.75 (3H, each s), 4.19 (1H, m), 4.30-4.46 (1H).

(2) 75 \rightarrow 76

上記化合物(75) 9.25g(34.22mmol)のテトラヒドロフラン(130ml)溶液にトリフェニルホスフィン9.0g(34.31mmol)を加え室温で2日間攪拌した。これに水(20ml)を加え1時間加熱還流した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)で精

製し、化合物 (76) 8.79g(>100%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 and 1.46(9H, each s), 1.90-2.19 (2H), 3.06-3.23 (1H), 3.62-3.78 (2H), 3.73 (3H, s), 4.32-4.46 (1H).

(3) 76 \rightarrow 77

上記化合物 (76) を原料にして、実施例 173 の化合物 (55) の合成と同様にして化合物 (77) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 and 1.46(9H, each s), 2.00-2.20 (2H), 3.14-3.35 (1H), 3.60-3.80 (1H), 3.72 and 3.73 (3H, each s), 3.77 (2H, s), 4.30-4.48 (1H), 7.22-7.38 (5H).

IR ν_{\max} (KBr) : 3319, 1747, 1699cm⁻¹.

元素分析 C₁₈H₂₆N₂O₄として

計算値 : C, 64.65; H, 7.84; N, 8.38%.

実測値 : C, 64.38; H, 7.84; N, 8.36%.

(4) 77 \rightarrow 78

上記化合物 (77) を原料にして、実施例 173 の化合物 (56) の合成と同様にして化合物 (78) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 and 1.47(9H, each s), 2.11 (3H, s), 2.15-2.28 (2H), 3.12-3.42 (2H), 3.48 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.75-3.91 (1H), 4.33-4.48 (1H), 7.30 (5H, m).

IR ν_{\max} (Film) : 1749, 1702, 1397cm⁻¹.

元素分析 C₁₉H₂₈N₂O₄として

計算値 : C, 65.49; H, 8.10; N, 8.04%.

実測値 : C, 65.35; H, 8.13; N, 8.11%.

(5) 78 → M-1

上記化合物(78)を原料にして、実施例67の化合物(17)から化合物(A-67)を合成したのと同様にして化合物(M-1)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.08 (3H, s), 2.10-2.30 (2H), 3.22-3.87 (7H), 4.72 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.5Hz), 7.17-7.32 (5H), 7.61 (1H, dt, J = 1.8, 7.2Hz), 7.73 (1H, s), 7.78 (2H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.24 (1H, t, J = 4.5Hz).

IR ν_{max} (KBr) : 3400, 1749, 1707, 1656, 1662, 1596cm⁻¹.

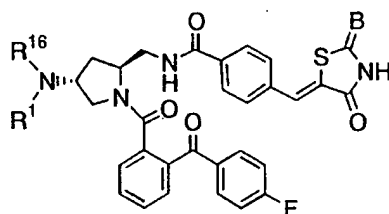
元素分析 C₃₈H₃₃N₄FSO₅·0.4H₂Oとして

計算値 : C, 66.73; H, 4.98; N, 8.19; F, 2.78; S, 4.69%.

実測値 : C, 66.67; H, 5.03; N, 8.33; F, 2.59; S, 4.74%.

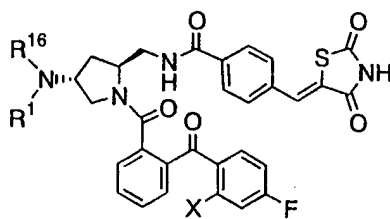
同様の手法で化合物(M-2)から化合物(M-21)を合成した。その結果を表27～表29に示した。

表 2 7



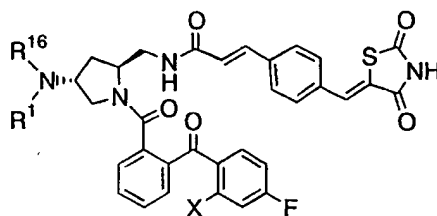
化合物 No.	R ¹	R ¹⁶	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
M-1		Me	O	2.08 (3H, s) 7.36 (2H, d, J = 8.5Hz) 7.73 (1H, s)
M-2		Me	S	2.11 (3H, s) 7.34 (2H, d, J = 8.5Hz) 7.50 (1H, s)
M-3			O	3.51 (2H, d _{AB} , J = 13.8Hz) 3.61 (2H, d _{AB} , J = 13.8Hz) 7.73 (1H, s)
M-4			S	0.93 (3H, d, J = 6.3 Hz) 0.99 (3H, d, J = 6.6 Hz) 7.84 (2H, d, J = 8.1 Hz)
M-5			O	0.79 (3H, d, J = 6.3 Hz) 0.85 (3H, d, J = 6.6 Hz) 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz)
M-6		Me	O	3.33 (1H, d _{AB} , J = 13.2Hz) 3.45 (1H, d _{AB} , J = 13.2Hz) 7.67 (1H, s)
M-7		Me	S	3.39 (1H, d _{AB} , J = 13.5Hz) 3.51 (1H, d _{AB} , J = 13.5Hz) 7.44 (1H, s)
M-8		Et	O	0.78 (3H, t, J = 6.9 Hz) 3.40 (1H, d _{AB} , J = 14.4 Hz) 3.57 (1H, d _{AB} , J = 14.1 Hz)
M-9			O	0.86 (6H, t, J = 6.9 Hz) 7.85 (1H, t, J = 8.4 Hz)
M-10			O	3.74 (1H, s) 7.68 (1H, s)
M-11			O	0.73 (3H, d _{AB} , J = 3.6 Hz) 0.75 (3H, d _{AB} , J = 3.9 Hz) 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz)

表 2 8



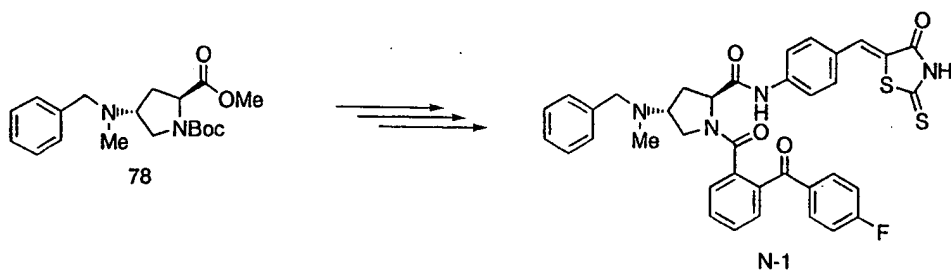
化合物 No.	R ¹	R ¹⁶	X	NMR (CDCl ₃) δ ppm
M-12		Me	H	4.57 (1H, s) 7.71 (1H, s)
M-13			H	4.98 (1H, s) 7.69 (1H, s)
M-14			H	5.19 (1H, s) 7.70 (1H, s)
M-15			H	0.75 (6H, d, J=6.6 Hz) 0.83 (6H, d, J=6.3 Hz) 7.89 (2H, d, J=8.4 Hz)
M-16		H	H	7.67 (1H, s)
M-17			F	4.95 (1H, s) 7.73 (1H, s) 7.86 (2H, d, J=8.2 Hz)

表 2 9



化合物 No.	R ¹	R ¹⁶	X	NMR (CDCl ₃) δ ppm
M-18			H	0.79 (6H, d, J = 6.6 Hz) 0.85 (6H, d, J = 6.6 Hz) 7.74 (1H, s)
M-19			H	3.47 (2H, s) 6.43 (1H, d, J = 15.8 Hz) 7.72 (1H, s)
M-20			H	0.91 (6H, d, J = 6.6 Hz) 5.06 (1H, br s) 7.80 (1H, s)
M-21			F	4.98 (1H, s) 6.45 (1H, d, J = 15.5 Hz) 7.73 (1H, s)

実施例 224 (N法)

(1) 78 \rightarrow N-1

上記化合物 (78) を出発原料にしてエステルを加水分解した後、実施例 142 または実施例 149 に記載したのと同様にして、化合物 (N-1) を合成した。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.11 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.22-3.48 (3H), 3.53-3.68 (2H), 5.03 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.18 (2H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.22-7.31 (5H), 7.40 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.49-7.70 (5H), 7.85 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.87 (2H, m), 9.59 (1H, s).

IR ν_{max} (KBr) : 3444, 3180, 1702, 1651, 1623, 1595 cm^{-1} .

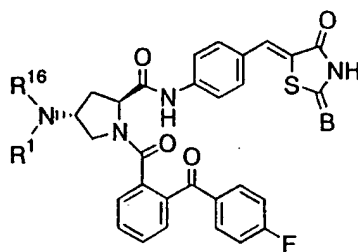
元素分析 $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{FS}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.07\text{CHCl}_3$ として

計算値 : C, 63.96; H, 4.64; N, 8.05; F, 2.73; S, 9.21; Cl, 1.07%.

実測値 : C, 63.97; H, 4.76; N, 8.14; F, 2.72; S, 9.07; Cl, 1.11%.

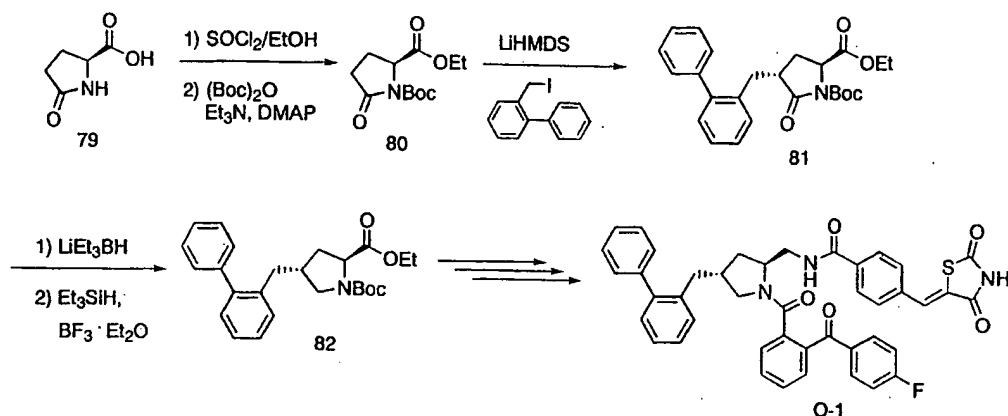
同様の手法で化合物 (N-2) から化合物 (N-5) を合成した。その結果を表 30 に示した。

表 3 0



化合物 No.	R ¹	R ¹⁶	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
N-1		Me	S	2.11 (3H, s) 5.03 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.18 (2H, d, J = 8.6Hz) 9.59 (1H, s)
N-2		Me	O	3.29 (1H, d _{AB} , J = 13.5Hz) 3.47 (1H, d _{AB} , J = 13.5Hz) 7.76 (1H, s)
N-3		Me	S	3.30 (1H, d _{AB} , J = 13.2Hz) 3.48 (1H, d _{AB} , J = 13.2Hz) 7.58 (1H, s)
N-4		Et	O	0.78 (3H, t, J = 6.9 Hz) 4.87 (1H, d, J = 7.5 Hz) 9.48 (1H, s)
N-5		Et	S	0.78 (3H, t, J = 6.9 Hz) 4.88 (1H, d, J = 7.8 Hz) 9.50 (1H, s)

実施例 229 (O法)



(1) 79 → 80

文献(J. Org. Chem., 1980, 45, 815-818)記載の方法に従って、L-ピログルタミン酸(79)をエチルエステルにした。次いで、L-ピログルタミン酸エチルエステル8.85gの塩化メチレン(70ml)溶液に室温でトリエチルアミン(4.71ml)、ジ-*t*-ブチルジカルボナート(15.5ml)、4-ジメチルアミノピリジン4.13gを順次加え、4時間攪拌した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的物(80) 13.73g(92%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.30 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.50 (9H, s), 1.97-2.10 (1H), 2.23-2.27 (3H), 4.24 (2H, q, J = 7.2Hz), 4.60 (1H, dd, J = 3.0, 9.3Hz).

(2) 80 → 81

上記化合物(80) 500mgのテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、-78℃でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1Mテトラヒドロフラン溶液、2.14ml)を加え同温度で1時間攪拌した。ここに2-(ヨードメチル)ビフェニル686mgのテトラヒドロフラン(2.5ml)溶液を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残

渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的物のトランス体(81)→576mg(70%)およびジアステレオマーのシス体190mg(23%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.23 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.46 (9H, s), 1.55-1.71 (1H), 1.74-1.86 (1H), 2.59-2.77 (2H), 3.40 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2Hz), 4.34 (1H, dd, J = 1.5, 9.5Hz), 7.18-7.45 (9H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 1788, 1742cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₂₅H₂₉NNaO₅ [M+Na]⁺として

計算値 : 446.1943. 実測値 : 446.1950.

(3) 81 → 82

上記化合物(81) 500mgのテトラヒドロフラン(6ml)溶液に、-78℃で水素化トリエチルホウ素リチウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、1.42ml)を加え同温度で30分間攪拌した。ここに同温度で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1.42ml)を加えた後、氷冷下30%過酸化水素水(5滴)を加え45分間攪拌した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をクロロホルムに溶かし、水洗の後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をジクロロメタン(15ml)に溶かし、-78℃でトリエチルシラン(0.189ml)、三フッ化ホウ素エーテル錯体(0.165ml)を加え同温度で30分間攪拌した後、再びトリエチルシラン(0.189ml)、三フッ化ホウ素エーテル錯体(0.165ml)を加え同温度で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加えた後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-クロロホルムにあげ、水層をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を併せて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的の化合物(82) 349mg(72%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.21 (2/5x3H, t, J = 7.2Hz), 1.23 (3/5x3H, t, J = 7.2Hz), 1.37 (3/5x9H, s), 1.42 (2/5x9H, s), 1.61-1.89 (2H), 2.28-2.46 (1H), 2.57-2.97 (3H), 3.40-3.57 (1H), 4.00-4.25 (3H), 7.17-7.45 (9H).

IR ν_{\max} (CHCl_3) : 1690, 1739 cm^{-1} .

HR-FAB-MS (M/z) : $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ として

計算値 : 410.2331. 実測値 : 410.2341.

(4) 8 2 \rightarrow O - 1

上記化合物 (8 2) を原料にして、実施例 6 7 の化合物 (1 7) から化合物 (A - 6 7) を合成したのと同様にして化合物 (O - 1) を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.62-1.85 (2H), 2.38 (2H, quint, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.61-2.80 (2H), 2.86 (1H, dd, $J = 7.1, 10.7\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J = 7.1, 10.7\text{Hz}$), 3.43 (1H, ddd, $J = 4.3, 9.5, 13.8\text{Hz}$), 3.67 (1H, ddd, $J = 3.0, 4.8, 13.8\text{Hz}$), 4.33-4.47 (1H), 6.99-7.65 (17H), 7.73 (2H, dd, $J = 5.4, 9.0\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.25 (1H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.85 (1H, br s).

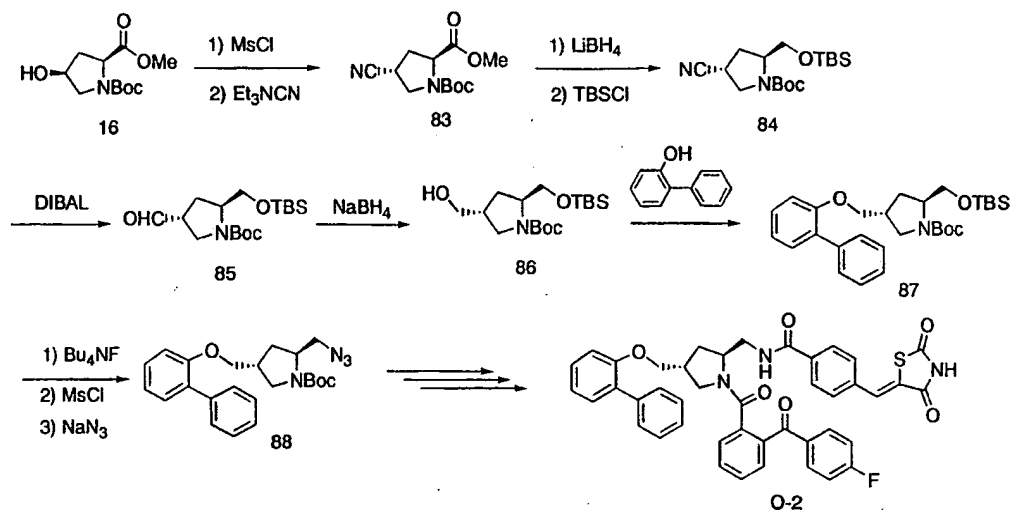
IR ν_{\max} (KBr) : 1750, 1708, 1659, 1616 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{FSO}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 70.82; H, 4.78; N, 5.76; F, 2.61; S, 4.40%.

実測値 : C, 70.87; H, 4.93; N, 5.61; F, 2.32; S, 4.33%.

実施例 2 3 0 (O - 2 法)



(1) 16 → 83

化合物(16) 5gのテトラヒドロフラン(60ml)溶液に氷冷下トリエチルアミン(3.69ml)、および塩化メタンスルホニル(1.89ml)を加え同温度で30分間撹拌した。反応液を濾過し、溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してメシル体6.56g(100%)を得た。ここで得たメシル体1.0gをアセトニトリル(6ml)に溶かし、室温で、シアニ化テトラエチルアンモニウム(94%, 1.03g)を加えた後、摂氏65度で4時間撹拌した。反応液を冷却し、水-酢酸エチルに分配し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的の化合物(83) 395mg(50%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (5/9x9H, s), 1.47 (4/9x9H, s), 2.34 (4/9x1H, dd, J = 3.3, 7.2Hz), 2.38 (5/9x1H, dd, J = 3.3, 7.2Hz), 2.40-2.61 (1H), 3.17 -3.34 (1H), 3.17-3.34 (1H), 3.57-3.79 (1H), 3.75 (3H, s), 3.83-3.98 (1H), 4.34 -4.54 (1H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 2250, 1747, 1699cm⁻¹.

(2) 83 → 84

上記化合物(83) 250mgのテトラヒドロフラン(5ml)溶液に室温で水素化ホウ素リチウム43mgを加え1時間攪拌した。反応液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣をジクロロメタン(5ml)に溶かし、氷冷下イミダゾール134mg、およびt-ブチルジメチルクロロシラン222mgを加え1.5時間攪拌した。反応液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的のシリル体(84) 263mg(79%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.02 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.16-2.44 (2H), 3.23 -4.06 (6H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 2247, 1691cm⁻¹.

(3) 84 → 85

上記化合物(84)を原料にして、実施例161の化合物(44)の合成と同様にして化合物(85)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.10-2.28 (2H), 3.05 -3.32 (1H), 3.43-4.04 (5H), 9.65 (1H, d, J = 2.1Hz).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1727, 1685cm⁻¹.

(4) 85 → 86

上記化合物(85) 350mgのテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、氷冷水素化ホウ素ナトリウム58mgを加え30分間攪拌した。反応液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーで精製し目的の化合物 (86) 323mg(92%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.55-1.85 (1H), 1.98-2.20 (1H), 2.42-2.67 (1H), 3.04-3.27 (1H), 3.39-3.99 (6H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 3626, 1683cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₁₇H₃₆NO₄Si [M+H]⁺として

計算値 : 346.2413. 実測値 : 346.2411.

(5) 86 → 87

上記化合物 (86) を原料にして、実施例 67 の化合物 (17) の合成と同様にして化合物 (87) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.02 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.60-1.81 (1H), 1.97-2.15 (1H), 2.63-2.86 (1H), 3.03-3.25 (1H), 3.35-4.00 (6H), 6.95 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.04 (1H, dt, J = 0.9, 7.5Hz), 7.24-7.44 (5H), 7.51 (2H, dd, J = 1.4, 8.3Hz).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1684cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₂₉H₄₄NO₄Si [M+H]⁺として

計算値 : 498.3040. 実測値 : 498.3032.

(6) 87 → 88

上記化合物 (87) 300mg のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に、氷冷下フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (1 M テトラヒドロフラン溶液、0.90ml) を加え 30 分間攪拌した後、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去した。得られた粗アルコール体を実施例 1 の化合物 (5) の合成と同様に処理

し、目的の化合物 (88) 223mg(91%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.60-1.98 (2H), 2.58 (1H, m), 2.95-4.06 (7H), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (1H, dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz), 7.24-7.54 (7H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 2104, 1685cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₂₃H₂₉N₄O₃ [M+H]⁺として

計算値 : 409.2239. 実測値 : 409.2245.

(7) 88 → O-2

上記化合物 (88) を原料にして、実施例 67 の化合物 (19) から化合物 (A-67) を合成すると同様にして、化合物 (O-2) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.89-2.18 (2H), 2.62-2.80 (1H), 3.29 (1H, dd, $J = 5.1, 11.0$ Hz), 3.42 (1H, dd, $J = 7.2, 11.0$ Hz), 3.54-4.06 (4H), 4.57-4.72 (1H), 6.92-7.60 (17H), 7.68 (1H, s), 7.69 (2H, dd, $J = 5.4, 9.0$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.29 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 9.65 (1H, br s).

IR ν_{\max} (KBr) : 1749, 1708, 1657cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₄₃H₃₅N₃FSO₆ [M+H]⁺として

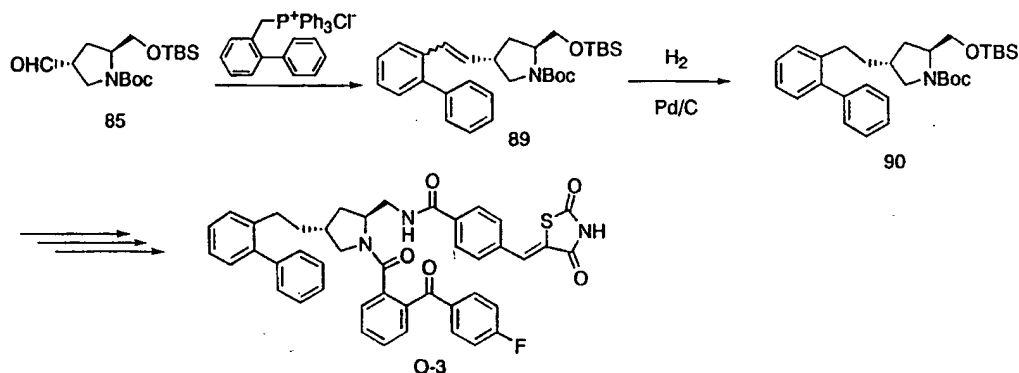
計算値 : 740.2230. 実測値 : 740.2213.

元素分析 C₄₃H₃₄N₃FSO₆·0.6H₂Oとして

計算値 : C, 69.81; H, 4.73; N, 5.60; F, 2.53; S, 4.27%.

実測値 : C, 70.09; H, 4.78; N, 5.82; F, 2.42; S, 3.94%.

実施例 231 (O-3法)



(1) $85 \rightarrow 89$

実施例 230 で述べた化合物 (85) 315mg のエタノール (10ml) 溶液に室温で 2-フェニルベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド 1.71g、トリエチルアミン (0.77ml) を加え 16 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して、酢酸エチルに溶解して不要物を濾別し、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的の化合物 (89) 367mg (81%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : - 0.05-0.07 (6H), 0.78-0.92 (9H), 1.45 (1/2x9H, s), 1.46 (1/2x9H, s), 1.68-2.20 (2H), 2.66-4.02 (6H), 5.33-5.49 (1/2x1H), 5.94-6.07 (1/2x1H), 6.32 (1/2x1H, d, J = 11.0Hz), 6.44 (1/2x1H, d, J = 11.0Hz), 7.24 -7.60 (9H).

IR ν_{\max} (CHCl_3) : 1683cm^{-1} .

HR-FAB-MS (M/z) : $C_{30}H_{44}NO_3Si$ $[M+H]^+$ として

計算値：494.3090. 実測値：494.3080.

(2) $89 \rightarrow 90$

上記化合物(89) 300mgの酢酸エチル(15ml)溶液に5%パラジウム-炭素(30mg)を加え常温常圧で接触還元した。触媒を濾別し溶媒を減圧で留去して、化合物(90) 300mg(100%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.01 (6H, s), 0.86 (1/2x9H, s), 0.87 (1/2x9H, s), 1.2

0-1.66 (3H), 1.44 (9H, s), 1.75-2.25 (2H), 2.47-2.87 (3H), 3.20-3.93 (4H),
7.16-7.45 (9H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1682cm⁻¹.

(3) 90 → O-3

上記化合物 (90) を原料にして、実施例 230 の化合物 (87) から化合物
(O-2) を合成するのと同様にして化合物 (O-3) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.39-1.85 (2H), 2.08-2.25 (1H), 2.42-2.69 (2H), 2.78
(1H, dd, J = 7.8, 10.8Hz), 3.30 (1H, dd, J = 7.8, 10.8Hz), 3.42-3.56 (1H),
3.61-3.75 (1H), 4.41-4.54 (1H), 7.01-7.65 (17H), 7.69 (1H, s), 7.76 (2H, d,
J = 5.4, 9.0Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.26 (1H, t, J = 4.5Hz), 9.42
(1H, br s).

IR ν_{\max} (KBr) : 1750, 1708, 1659cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₄₄H₃₇N₃FSO₅ [M+H]⁺として

計算値 : 738.2438. 実測値 : 738.2430.

元素分析 C₄₄H₃₆N₃FSO₅·0.3H₂Oとして

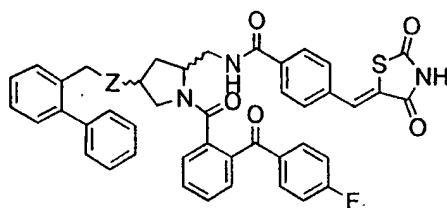
計算値 : C, 71.10; H, 4.96; N, 5.65; F, 2.56; S, 4.31%.

実測値 : C, 71.19; H, 4.96; N, 5.43; F, 2.47; S, 4.20%.

実施例 232 ~ 236

特開平 5-294970 および、J. Org. Chem. 1981, 46, 2954-2960. (J. K. Stille ら)に
記載の方法にしたがって調製した、化合物 (2) の立体異性体を原料にして、上
記実施例に記載した方法と同様にして化合物 (Q-1) ~ (Q-5) を合成した。
化合物の物理データを表 31 に示した。

表 3 1



化合物 No.	Z	配置	$[\alpha]_D$ (c=1.0, CHCl ₃)	NMR (CDCl ₃) δ p p m
Q-1	S	(2R, 4R)	+47.7° (t=22°C)	3.65 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 3.70 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 7.73 (1H, s)
Q-2	O	(2R, 4R)	+29.6° (t=23°C)	4.33 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.67 (1H, s)
Q-3	O	(2S, 4S)	-29.0° (t=23.5°C)	4.33 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.67 (1H, s)
Q-4	S	(2R, 4S)	+39.2° (t=22°C)	3.65 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 3.68 (1H, d _{AB} , J=12.9 Hz) 7.90 (1H, s)
Q-5	O	(2R, 4S)	+98.6° (t=22°C)	4.25 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.40 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.78 (1H, s)

実験例 1 cPLA₂阻害剤の検定

主に文献 (R. M. Kramer, E. F. Roberts, J. Manetta, and J. E. Putnam, *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 5268-5272.) に記載の方法に従い、本発明化合物の cPLA₂阻害活性の測定を行なった。以下に概略を示す。

基質として 1-バルミトイル-2-[¹⁴C]-アラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンを用い、それを sn-1, 2-ジオレオイルグリセロールと反応液中においてそれぞれ 2.5 μM、1.25 μM になるようにモル比 2:1 のリボソーム (基質溶液) を調整する。反応液は 50 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.5)、1 mM 塩化カルシウム、150 mM 塩化ナトリウム、0.1 mg/ml 牛血清アルブミン、1.7 mM ジチオトレイトールからなり、それに本発明化合物および基質溶液を加える。酵素を加えて 37℃、15 分間反応を行い、Dole らの方法 (V. P. Dole, and H. Meinertz, *J. Biol. Chem.*, 1960, 235, 2595-2599.) により反応生成物である遊離脂肪酸を抽出してその放射活性を液体シンチレーションカウンターにより測定した。なお、本発明化合物を加えない以外、同様の酵素反応を行なったものをコントロールとした。この結果を以下の表 3 2 ~ 表 3 5 に示す。

表 3 2

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	化合物番号	IC ₅₀ (μM)
A-1	0.17	A-33	0.059
A-2	1.2	A-34	0.071
A-3	1.4	A-35	0.040
A-4	0.30	A-36	0.048
A-5	0.58	A-37	0.073
A-6	4.8	A-38	0.084
A-7	5.0	A-39	0.025
A-8	24	A-40	0.036
A-9	5.5	A-41	0.056
A-10	3.2	A-42	0.14
A-11	0.86	A-43	0.052
A-12	3.1	A-44	0.057
A-13	—	A-45	0.074
A-14	0.37	A-46	0.15
A-15	—	A-47	0.056
A-16	0.079	A-48	0.090
A-17	1.6	A-49	0.049
A-18	1.2	A-50	0.67
A-19	1.0	A-51	0.18
A-20	0.30	A-52	0.053
A-21	0.43	A-54	0.14
A-22	0.30	A-56	2.5
A-23	0.46	A-58	0.049
A-24	5.8	A-59	0.047
A-25	0.048	A-60	1.3
A-26	1.0	A-62	0.26
A-27	0.43	A-64	2.2
A-28	0.28	A-66	0.21
A-29	0.086	A-67	0.069
A-30	0.098	A-69	0.072
A-31	0.20	A-70	0.090
A-32	0.067	A-71	0.19

表 3 3

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	化合物番号	IC ₅₀ (μM)
A-73	0.11	A-114	0.020
A-75	0.19	A-115	0.010
A-76	0.072	A-117	0.015
A-77	0.10	A-118	0.008
A-79	0.020	A-119	0.030
A-81	0.053	A-120	0.029
A-82	0.050	A-121	0.065
A-83	0.053	A-122	0.035
A-84	0.033	A-124	0.024
A-86	0.028	A-125	0.0066
A-87	0.18	A-126	0.0055
A-89	0.096	A-128	0.034
A-91	0.050	A-129	0.013
A-92	0.057	A-130	0.026
A-94	0.024	A-132	0.0032
A-95	0.076	A-133	0.0022
A-97	0.051	A-135	0.0079
A-98	0.059	A-136	4.7
A-99	0.037	A-137	0.046
A-101	0.062	A-139	0.046
A-102	0.052	A-140	0.021
A-103	0.058	A-141	0.014
A-104	0.038	B-1	0.21
A-105	0.15	B-2	0.084
A-106	0.20	B-3	0.42
A-107	0.041	B-4	0.13
A-108	0.044	B-5	0.44
A-109	0.059	B-6	0.14
A-110	0.10	B-7	1.0
A-111	0.066	B-8	1.0
A-112	0.065	B-9	14
A-113	0.12	C-1	0.35

表 3 4

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	化合物番号	IC ₅₀ (μM)
C-2	1. 1	I-1	0. 10
E-1	1. 1	I-2	1. 0
E-2	0. 28	I-3	0. 055
E-3	0. 73	I-4	0. 48
E-4	1. 1	I-5	0. 034
E-5	0. 75	I-6	0. 071
E-6	1. 5	I-7	0. 039
E-7	1. 6	I-8	0. 033
E-8	1. 4	I-9	0. 24
E-9	1. 0	I-10	0. 76
E-10	0. 79	J-1	0. 084
E-11	0. 32	J-2	0. 023
E-12	0. 35	J-3	0. 43
E-13	0. 077	J-4	0. 81
E-14	0. 098	J-5	8. 6
F-1	15	J-6	13
F-2	4. 7	J-7	0. 50
F-3	0. 42	M-1	1. 5
F-4	0. 42	M-2	1. 4
F-5	0. 62	M-3	0. 060
G-1	0. 78	M-4	0. 14
G-2	5. 4	M-5	0. 10
G-3	3. 3	M-6	0. 14
G-5	1. 6	M-7	0. 27
G-7	2. 8	M-8	0. 060
G-8	1. 1	M-9	0. 039
G-9	1. 3	M-10	0. 022
G-10	2. 4	M-11	0. 036
G-11	4. 0	M-12	0. 094
G-12	2. 8	M-13	0. 013
G-13	5. 6	M-14	0. 027
H-1	10	M-15	0. 15

表 3 5

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	化合物番号	IC ₅₀ (μM)
M-16	2.0	N-5	0.24
M-17	0.0041	O-1	0.20
M-18	0.079	O-2	0.058
M-19	0.0031	O-3	0.055
M-20	0.0064	Q-1	2.51
M-21	0.0021	Q-2	1.81
N-1	0.14	Q-3	0.20
N-2	0.13	Q-4	1.85
N-3	0.059	Q-5	1.92
N-4	0.069		

試験例 2 ヒト線維芽細胞におけるプロスタグランジンE₂の産生阻害の検定

細胞質型ホスホリパーゼA₂ (cPLA₂) 阻害薬の、細胞における有効性を検討するために、J. M. Dayer らの方法[CACHECTIN/TUMOR NECROSIS FACTOR STIMULATES COLLAGENASE AND PROSTAGLANDIN E₂ PRODUCTION BY HUMAN SYNOVIAL CELLS AND DERMAL FIBROBLASTS ; J. M. Dayer, B. Beutler および A. Cerami, J. EXP. Med., 1985, 162, 2163-2168.]に従い、ヒト線維芽細胞をIL-1で刺激したときのプロスタグランジンE₂産生に及ぼす影響を検討した。

その結果、以下の表36～表38に示すように、有意なプロスタグランジンE₂産生阻害作用が認められた。

表 3 6

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	化合物番号	IC ₅₀ (μM)
A-1	0.17	A-38	0.43
A-2	0.73	A-39	0.33
A-3	0.90	A-40	0.61
A-4	0.21	A-41	1.2
A-5	0.26	A-43	0.56
A-6	8.9	A-44	0.55
A-10	0.47	A-45	0.38
A-11	0.23	A-48	0.62
A-12	0.10	A-49	0.12
A-13	—	A-52	0.62
A-14	0.33	A-58	1.6
A-15	—	A-59	0.94
A-16	0.26	A-60	1.3
A-17	0.70	A-61	0.97
A-18	0.38	A-62	1.1
A-19	0.16	A-63	0.90
A-20	0.35	A-67	0.39
A-21	0.23	A-69	0.19
A-22	0.18	A-70	0.19
A-23	1.2	A-71	0.31
A-25	0.80	A-73	0.10
A-26	0.17	A-75	2.2
A-27	1.2	A-76	0.52
A-28	1.4	A-77	0.35
A-29	2.2	A-79	0.31
A-30	0.46	A-81	0.35
A-32	0.57	A-82	0.045
A-33	0.46	A-83	0.23
A-34	0.48	A-84	0.25
A-35	0.18	A-86	0.093
A-36	0.18	A-87	0.33
A-37	0.28	A-89	0.49

表 3 7

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	化合物番号	IC ₅₀ (μM)
A-91	0.94	B-4	5.6
A-94	1.4	B-5	7.4
A-95	0.39	B-6	7.1
A-97	0.64	B-7	8.1
A-98	0.44	B-8	2.7
A-100	0.32	C-1	2.3
A-101	0.35	C-2	2.2
A-102	0.33	E-1	2.2
A-103	0.59	E-2	1.1
A-104	1.3	E-3	6.0
A-107	1.1	E-4	1.2
A-108	0.47	E-5	3.5
A-109	1.2	E-9	6.5
A-111	0.47	E-12	5.7
A-112	1.7	E-14	5.6
A-115	4.6	F-3	3.0
A-117	0.20	F-4	2.8
A-118	2.2	F-5	1.9
A-119	2.8	G-1	0.98
A-120	0.74	I-1	0.26
A-122	1.4	I-2	0.66
A-127	0.29	I-3	0.98
A-128	0.44	I-4	1.3
A-129	1.2	I-5	0.49
A-130	0.49	I-6	0.26
A-132	0.27	I-7	0.69
A-133	0.24	I-8	1.0
A-135	0.49	I-9	1.8
A-137	0.84	I-10	0.32
B-1	12	J-1	0.12
B-2	4.0	J-2	0.96
B-3	3.9	J-3	5.7

表 3 8

化合物番号	I C ₅₀ (μM)	化合物番号	I C ₅₀ (μM)
J-4	5. 2	M-18	8. 8
J-7	6. 2	M-21	0. 31
M-3	3. 1	N-1	0. 76
M-5	3. 0	N-2	1. 8
M-6	1. 5	N-3	1. 0
M-7	1. 5	O-1	0. 76
M-8	0. 80	O-2	0. 23
M-9	3. 6	O-3	1. 1
M-10	0. 27	Q-1	1. 2
M-11	0. 97	Q-2	1. 4
M-12	0. 23	Q-3	0. 49
M-14	1. 4	Q-4	0. 95
M-17	1. 0	Q-5	1. 3

製剤例

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	コーンスターチ	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	コーンスターチ	10 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
		100 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	HPC-L	3 mg
		<hr/> 150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		<hr/> 150 mg

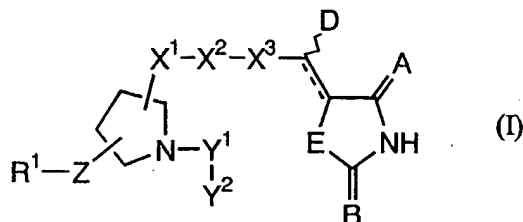
式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、細胞内ホスホリパーゼ A₂ 阻害活性を有するので、炎症性疾患の予防または治療に有用と考えられる。

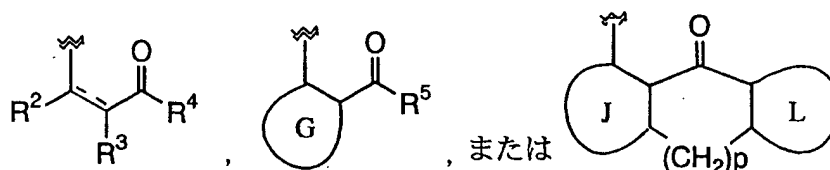
請求の範囲

1. 一般式 (I) :



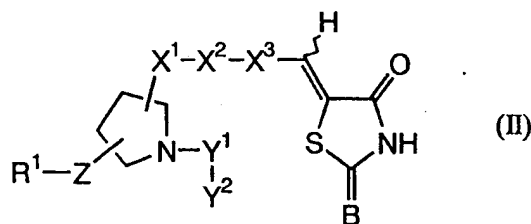
[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいアリール、非芳香族炭化水素環もしくは非芳香族複素環と縮合しているアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリールカルボニル、または置換されていてもよいヘテロアリール； Z は $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHCH_2-$ 、 $-N(R^{16})-$ （式中、 R^{16} は水素原子、アルキル、またはアラルキル）、または単結合； X^1 は $-(CH_2)_q-CO-$ （式中、 q は0～3の整数）、 $-(CH_2)_r-CO-N(R^{17})-$ （式中、 R^{17} は水素原子または低級アルキル、 r は0～3の整数）、 $-CH_2NHSO_2-$ 、 $-(CH_2)_s-N(R^{18})-CO-$ （式中、 R^{18} は水素原子または低級アルキル、 s は0～3の整数）、 $-CH_2NHCOCH_2O-$ 、 $-CH_2N(R^{19})COCH=CH-$ （式中、 R^{19} は水素原子または低級アルキル）、 $-CH_2NHCS-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{20})-CH_2-$ （式中、 R^{20} は水素原子、低級アルキル、またはアシル）、アルキレン、アルケニレン、または単結合； X^2 は置換されていてもよいアリーレン、置換されていてもよいヘテロアリーレン、複素環ジイル、 $-C\equiv C-$ 、または単結合； X^3 はアルキレン、アルケニレン、または単結合； A 、 B 、および E は、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子； D は水素原子またはヒドロキシ低級アルキル； Y^1 は $-(CH_2)_mCO-$ 、 $-(CH_2)_mCONH-$ 、 $-(CH_2)_mCSNH-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-$ 、 $-(CH_2)_mCOO-$ 、 $-(CH_2)_nNHCO-$ 、 $-$

$(CH_2)_nNH SO_2-$ 、または単結合； m は0～3の整数； n は1～3の整数；
 Y^2 は式：



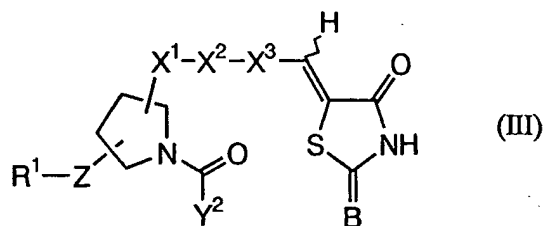
(R^2 および R^3 は、ともに水素原子、または一方が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、もしくは置換されていてもよいシクロアルキル、他方が水素原子もしくは低級アルキル； R^4 、 R^5 、 G 環、 J 環、および L 環はそれぞれ独立して置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、またはシクロアルケニル；破線(---)は結合の存在または不存在を示し； p は0～2の整数を示す)で表わされる基を示し、破線(---)は結合の存在または不存在を示し；波線(～)は D が E に対してシスまたはトランスの関係にあることを示す]で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物(ただし、 D に隣接する炭素原子と環の炭素原子との結合が一重結合の時は、 X^1 はアルキレン、 X^2 および X^3 は単結合であり、 X^1 が $-CH_2O-$ の時は、 Y^1 は単結合ではない。)。

2. 一般式 (I I) :



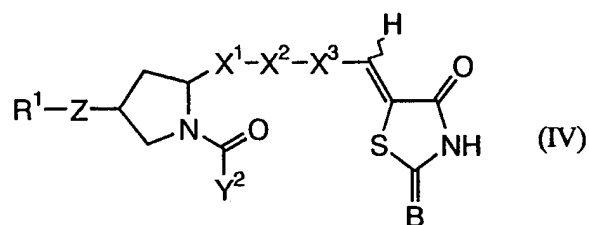
(式中、 R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、および B は前記と同意義、波線は水素原子が硫黄原子に対してシスまたはトランスの関係にあることを示す)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物(ただし、 X^1 が $-CH_2O-$ の時は、 Y^1 は単結合ではない。)。

3. 一般式 (III) :



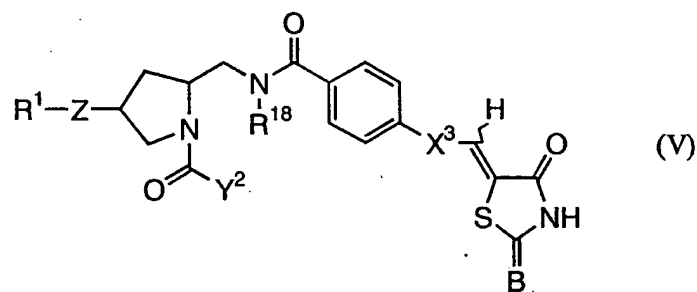
(式中、 R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

4. 一般式 (IV) :



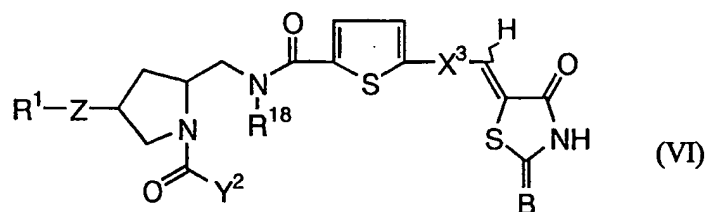
(式中、 R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

5. 一般式 (V) :



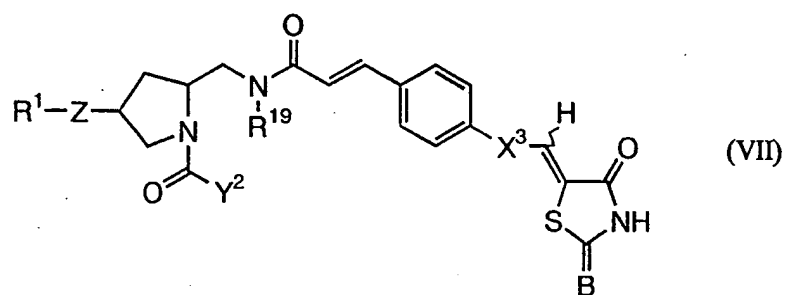
(式中、 R^1 、 Z 、 R^{18} 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

6. 一般式 (VI) :



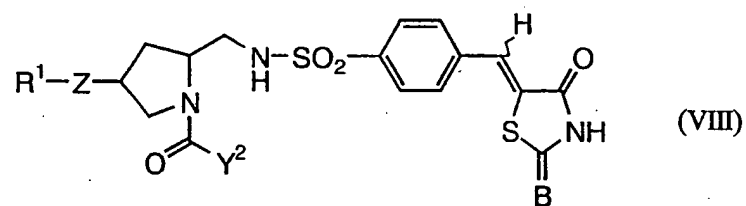
(式中、 R^1 、 Z 、 R^{18} 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

7. 一般式 (VII) :



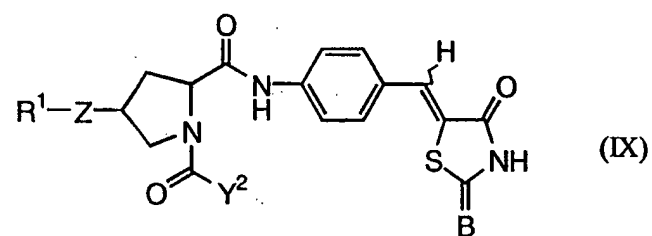
(式中、 R^1 、 Z 、 R^{19} 、 X^3 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

8. 一般式 (VIII) :



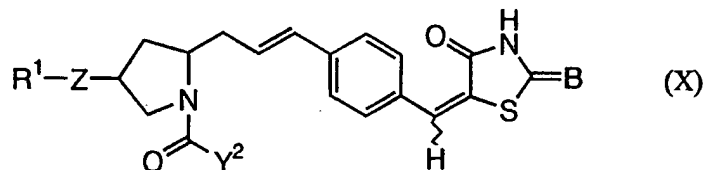
(式中、 R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

9. 一般式 (IX) :



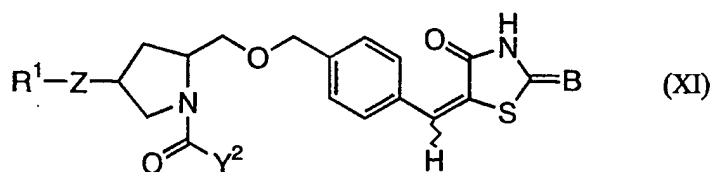
(式中、 R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

10. 一般式(X) :



(式中、 R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

11. 一般式(XI) :



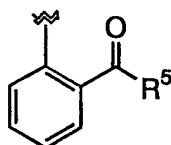
(式中、 R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 、および波線は前記と同意義)で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

12. Z が $-N(R^{16})-$ である請求項1~3のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

13. R^{18} および R^{19} が水素原子、 X^3 が単結合である請求項5~7のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

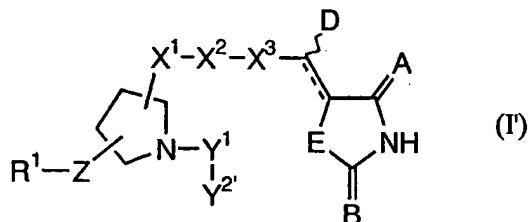
14. R^1 が置換されていてもよいアリール、非芳香族炭化水素環もしくは非芳香族ヘテロ環と縮合しているアリール、置換されていてもよいアルキルである請求項1~13記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

15. Y^2 が式 :



(式中、 R^6 は置換されていてもよいアリールである)である請求項1～14記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

16. 一般式(I'):



(式中、 Z は $-N(R^{16})-$ 、 $Y^{2'}$ は置換されていてもよいアリール、 R^1 、 R^{16} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 A 、 B 、波線、および破線は前記と同意義)である化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

17. 請求項1～15のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

18. 請求項1～15のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するホスホリパーゼ A_2 阻害剤。

19. 請求項1～15のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するアラキドン酸産生阻害剤。

20. 請求項1～15のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するプロスタグランジン E_2 産生阻害剤。

21. 請求項1～15のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するロイコトリエン C_4 産生阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D417/12, 417/14, 413/12, 455/06, A61K31/425, 31/42, 31/44, 31/435, 31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D417/12, 417/14, 413/12, 455/06, A61K31/425, 31/42, 31/44, 31/435, 31/445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO, 97/05135, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), February 13, 1997 (13. 02. 97), Claims & AU, 9665308, A	1-21
P, A	WO, 97/41119, A1 (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION), November 6, 1997 (06. 11. 97), Claims & AU, 9729307, A	1-21
P, A	WO, 97/41121, A1 (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION), November 6, 1997 (06. 11. 97), Claims & AU, 9728237, A	1-21
A	WO, 95/10508, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), April 20, 1995 (20. 04. 95), Claims & AU, 9478632, A & EP, 675114, A1	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
April 14, 1998 (14. 04. 98)

Date of mailing of the international search report
April 21, 1998 (21. 04. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ C 07 D 4 1 7 / 1 2, 4 1 7 / 1 4, 4 1 3 / 1 2, 4 5 5 / 0 6, A 6 1 K 3 1 / 4 2 5, 3 1 / 4 2, 3 1 / 4 4, 3 1 / 4 3 5, 3 1 / 4 4 5		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ C 0 7 D 4 1 7 / 1 2, 4 1 7 / 1 4, 4 1 3 / 1 2, 4 5 5 / 0 6, A 6 1 K 3 1 / 4 2 5, 3 1 / 4 2, 3 1 / 4 4, 3 1 / 4 3 5, 3 1 / 4 4 5		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO, 97/05135, A1 (塩野義製薬株式会社), 13. 2月. 1997 (13. 02. 97), 特許請求の範囲 & AU, 9665308, A	1-21
P, A	WO, 97/41119, A1 (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION), 6. 11月. 1997 (06. 11. 97), 特許請求の範囲 & AU, 9729307, A	1-21
P, A	WO, 97/41121, A1 (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION), 6. 11月. 1997 (06. 11. 97), 特許請求の範囲 & AU, 9728237, A	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	14. 04. 98	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 高原 慎太郎 電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/10508, A1 (塩野義製薬株式会社), 20. 4月. 1995 (20. 04. 95), 特許請求の範囲 & AU, 9478632, A & EP, 675114, A1	1-21